

## EDITORIAL

# **Prevalenta si cauzele discontinuității tratamentului cu agonisți ai receptorilor peptidici-1 de tip glucagon like (GLP-1 RA) în managementul obezității. Cum ar putea contribui medicul de familie la creșterea aderenței terapeutice pe termen lung?** **Prevalence and causes of discontinuation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) treatment in obesity management. How could family physicians contribute to increasing long-term therapeutic adherence?**

Prof. univ. habil. dr. Mira Florea

Președinte Consiliul Editorial al Revistei Române de Medicina Familiei

Agonisții receptorilor peptidici-1 glucagon-like (GLP-1 RA) au demonstrat rezultate promițătoare în gestionarea obezității și a diabetului de tip 2, îmbunătățind controlul glicemic, complicațiile cardiovasculare și renale și obținând o pierdere ponderală eficientă.

În ciuda utilizării lor tot mai frecvente în ultimul deceniu și a eficacității, prevalența întreruperii tratamentului este importantă atât la pacienții diabetici, cât și la cei non-diabetici, iar înțelegerea motivelor este esențială pentru îmbunătățirea aderenței pe termen lung.

Un studiu retrospectiv efectuat pe 125.474 de adulți cu suprapondere și obezitate care au inițiat tratamentul cu GLP-1 RA (liraglutidă, semaglutidă sau tirzepatidă) între 2018-2023 a arătat că 64,8% dintre pacienții obezi non-diabetici și 46,5% dintre cei cu diabet zaharat de tip 2 au întrerupt tratamentul în decurs de 1 an. Mai mult, în decurs de 2 ani, 84,4% dintre non-diabetici și 64,1% diabetici au renunțat la tratamentul GLP-1 RA (1).

Un alt studiu american efectuat pe 15.811 adulți care au început tratamentul cu semaglutidă între iunie 2021 și decembrie 2023 a constatat că 46% au întrerupt tratamentul în a cincea lună. Chiar și după ameliorarea deficitului de aprovizionare, rata de întrerupere a tratamentului a rămas la 48% (2).

În Europa, un studiu efectuat pe 110.749 de persoane care au inițiat tratament cu semaglutidă pentru obezitate în Danemarca a arătat că 50% dintre acestea au continuat terapia la 1 an. Doar 10% au respectat creșterile dozei recomandate la patru săptămâni, iar 12% au atins ținta de 2,4 mg până la prescripția nr. 5, în timp ce o treime au continuat cu o doză mică (1,0 mg) mai mult timp (3). În Marea Britanie, 45,2% dintre diabetici au întrerupt tratamentul la 12 luni, iar 64,7% la 24 de luni (4).

*Cauzele discontinuității tratamentului cu GLP-1 RA sunt multiple:*

- Costurile ridicate inclusiv costuri mari suportate direct de pacient și acoperire limitată și limitările legate de asigurare sunt factori puternici care duc la întreruperea tratamentului (5).
- Efecte secundare gastro-intestinale: greața, vărsătura, diaree, constipație. Sunt și situații clinice care impun întreruperea tratamentului cu GLP-1 RA: planificarea unei sarcini, boli intercurrente care necesită întreruperi ale tratamentului la recomandarea medicului (boli ale vezicii biliare, suspiciune de pancreatită), dar sunt mai puțin frecvente în comparație cu simptomele gastrointestinale.
- Nerespectarea creșterii progresive a dozei este altă cauză. Mulți pacienți nu respectă schema de creștere treptată recomandată; puțini ating doza recomandată de 2,4 mg la timp, ceea ce poate diminua eficacitatea.

- Alta cauză este deficitul de percepție/înțelegere a nevoii de continuare după atingerea obiectivului personal de scădere ponderală, determinând unii pacienți să stopeze tratamentul.

- Alții se opresc din cauza stagnării după o prima pierdere ponderală inițială, apreciind o pierdere suplimentară mai lentă decât se așteptau (3). Deficitul de aprovizionare contribuie, de asemenea, la întreruperea tratamentului.

*Intervenții ale medicului de familie pentru creșterea aderenței la terapie*

*Gestionarea proactivă a efectelor secundare:* creșterea treptată a dozelor (prelungirea creșterii dozelor dincolo de perioada standard de 4 săptămâni, dacă este necesar) reduce greața, vărsăturile și diareea, care sunt principalele cauze ale întreruperii premature a tratamentului; utilizarea antiemetice și consilierea dietetică (mese mici, evitarea alimentelor bogate în grăsimi, hidratare adecvată) ajută pacienții să tolereze primele săptămâni.

*Intervențiile nutriționale structurate și programele de exerciții fizice* integrate cu terapia GLP-1 sunt esențiale.

*Monitorizarea structurată și integrarea instrumentelor digitale de sănătate:* urmărirea regulată (lunară la început) de către medic familie, endocrinolog, asistență medicală ajută la creșterea treptată a dozelor, urmărirea efectelor secundare și motivarea pacienților la asocierea optimizării dietei și activității fizice; intervențiile comportamentale ajută la gestionarea stagnărilor, a platourilor de greutate (un punct comun de descurajare); intervenții digitale: mementouri prin SMS, dispozitive de urmărire bazate pe aplicații, controale medicale prin telemedicină. Integrarea instrumentelor digitale de sănătate în SUA au îmbunătățit continuitatea tratamentului cu GLP-1 RA cu ~15-20% la 6 luni, comparativ cu îngrijirea obișnuită.

*Educație medicală specifică și setarea unor așteptări realiste* furnizate de medicul de familie în colaborare cu diabetologul, endocrinologul, nutriționistul. Pacienții întrerup tratamentul când pierderea în greutate încetinește după scăderea rapidă inițială. Este necesară consilierea clară privind: traiectoria așteptată (cea mai mare parte a pierderii în greutate se obține în primele 6-9 luni, apoi tratamentul continuă pentru menținerea greutății și pentru efectele benefice cardiovasculare, renale, hepatice) și pentru necesitatea terapiei pe termen lung (întreruperea conducând la recăștigarea greutății).

Înțelegerea importanței strategiilor de îngrijire personalizată și a urmăririi proactive pentru asigurarea continuității terapiei cu GLP-1 RA atunci când este cazul - sau întreruperea ei în siguranță când este necesar - reprezintă cheia îmbunătățirii aderenței, minimizării efectelor negative și optimizării rezultatelor.

## **Prevalence and causes of discontinuation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) treatment in obesity management. How could family physicians contribute to increasing long-term therapeutic adherence?**

Prof. habil dr. Mira Florea, Chairman of editorial board of Romanian Journal of Family Medicine

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have shown promising results in the management of obesity and 2 type diabetes, improving glycemic control, cardiovascular and renal complications and achieving effective weight loss.

Despite their growing use in the last decade and effectiveness, the prevalence of treatment discontinuation is significant both in diabetic and nondiabetic patients and understanding the reasons is critical for improving long-term adherence.

A retrospective study on 125 474 adults with overweight or obesity who initiated treatment with a GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide, or tirzepatide) between 2018-2023 has shown that 64.8% obese non-diabetes patients and 46.5% with type 2 diabetes discontinued within 1 year. Moreover, within 2 years, 84.4% of non-diabetics and 64.1% of diabetics were withdrawn from GLP-1 RA treatment (1).

Another US study of 15,811 adults starting semaglutide from June 2021 to December 2023 found 46% had discontinued treatment by the fifth month. Even after the supply shortage improved, the treatment discontinuation rate remained at 48% (2).

In Europe, a study of 110,749 people who initiated semaglutide treatment for obesity in Denmark showed that 50% of them continued therapy at 1 year. Only 10% adhered to the recommended four-week dose escalations, and 12% reached the 2.4 mg target by prescription nr. 5, while one-third remained on low dose (1.0 mg) longer (3). In the UK, 45.2% of diabetics discontinued treatment at 12 months, and 64.7% at 24 months (4).

*The reasons for discontinuation are multiple:*

- High cost including high out-of-pocket costs and limited coverage, and insurance limitations are strong drivers of discontinuation (5). Also gastro-intestinal side effects like nausea, vomiting, diarrhea, constipation play a role. There are also some clinical reasons that may limit GLP-1 RA treatment: pregnancy planning, intercurrent illness, (e.g., gallbladder disease, suspected pancreatitis) occur but are uncommon versus GI symptoms.

- Dose escalation non-adherence is another reason. Many patients do not follow the recommended titration schedule;

(few reach recommended 2.4 mg dose on time), which may diminish effectiveness.

- Another reason for stopping treatment is perceived lack of need / goal achieved / plateau.
- Some stop after reaching a target or due to slower-than-expected additional loss (3).
- Supply shortages also contributed to earlier discontinuation.

#### *Family doctor interventions to increase adherence to therapy*

*Proactive Side Effect Management:* slow titration (extending escalation beyond the standard 4 weeks if needed) reduces nausea, vomiting, and diarrhea, which are leading causes of early discontinuation; use of antiemetics and dietary counseling (small meals, avoiding high-fat foods, hydrating well) helps patients tolerate early weeks.

*Structured nutrition interventions and exercise programs* integrated with GLP-1 therapy are essential.

*Structured Follow-up and integration of Digital Health Tools:* regular follow-up (monthly at first) by a family doctor, endocrinologist, or nurse helps to gradually increase doses, monitor side effects, and motivate patients to combine diet optimization with physical activity; behavioral interventions help manage weight plateaus (a common point of discouragement); digital interventions, as well as text reminders, app-based trackers, telehealth check-ins. Integration of digital health tools in US improved GLP-1 RA treatment adherence by 15-20% at 6 months compared to usual care.

*Specific medical education and set realistic expectations* provided by family doctor. Patients often discontinue when weight loss slows after the initial rapid drop. Clear counseling on expected trajectory (most weight loss in first 6–9 months, then continuation therapy for weight maintenance and cardio-vascular, renal and liver benefits) and need for long-term therapy (discontinuation usually leads to weight regain).

Understanding the importance of personalized care strategies and proactive follow-up to ensure continuation of GLP-1 RA therapy when appropriate-or safe discontinuation when necessary-is key to improving adherence, minimizing adverse effects, and optimizing outcomes.

#### **Bibliografie/References**

1. Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, Do D, Goodwin Cartwright B, Baker C, et al. Discontinuation and Reinitiation of Dual-Labeled GLP-1 Receptor Agonists Among US Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2457349. Available from: doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.57349. PMID: 39888616; PMCID: PMC11786232.
2. Xu Y, Carrero JJ, Chang AR, Inker LA, Zhang D, Mukhopadhyay A, et al. Titration and discontinuation of semaglutide for weight management in commercially insured US adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33(7):1243-1248. Available from: doi: 10.1002/oby.24315. Epub 2025 Jun 4. PMID: 40464214; PMCID: PMC12213178.
3. Thomsen RW, Mailhac A, Løhde JB, Pottegård A. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27 Suppl 2(Suppl 2):66-88. Available from: doi: 10.1111/dom.16364. Epub 2025 Apr 8. PMID: 40196933; PMCID: PMC12000858.
4. Weiss T, Yang L, Carr RD, Pal S, Sawhney B, Boggs R, et al. Real-world weight change, adherence, and discontinuation among patients with type 2 diabetes initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the UK. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(1):e002517. Available from: doi: 10.1136/bmjdr-2021-002517. PMID: 35101924; PMCID: PMC8804648.
5. Xu Y, Carrero JJ, Chang AR, Inker LA, Zhang D, Mukhopadhyay A, et al. Titration and discontinuation of semaglutide for weight management in commercially insured US adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33(7):1243-1248. Available from: doi: 10.1002/oby.24315. Epub 2025 Jun 4. PMID: 40464214; PMCID: PMC12213178.