

## Negli adulti in sovrappeso o obesi, la fentermina-topiramato e gli agonisti del recettore GLP-1 sono i più efficaci per favorire la perdita di peso

*Phentermine-topiramate and GLP-1 receptor agonists are the most effective medications for facilitating weight loss in adults who are overweight or obese.*

PETER K. KUROTSCHKA<sup>1</sup>, ALICE SERAFINI<sup>2,3</sup>, HENRY BARRY<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of General Practice, University Hospital Würzburg, Germany; <sup>2</sup>Department of Primary Care, Local Health Authority of Modena, Modena, Italy; <sup>3</sup>Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>4</sup>Department of Family Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan, Usa.

E-mail: kurotschka\_p@ukuw.de

**Domanda clinica.** Quali sono i farmaci più efficaci per perdere peso negli adulti obesi o in sovrappeso?

**Punto chiave.** Secondo la presente meta-analisi, i farmaci più efficaci per favorire la perdita di peso negli adulti in sovrappeso o obesi sono la fentermina-topiramato e gli agonisti del recettore GLP-1.

**Finanziamento:** fondazione.

**Disegno dello studio:** network meta-analisi di studi randomizzati e controllati.

**Livello di evidenza:** 1a-

**Setting:** vario (meta-analisi).

**Sinossi.** Gli autori di questa revisione sistematica (Sr), in linea con le best practices in questo tipo di studi<sup>1</sup>, hanno esaminato diversi database, registri di trial e le bibliografie di numerosi studi per identificare l'insieme il più completo possibile di Rct che hanno studiato farmaci atti a favorire la perdita di peso negli adulti in sovrappeso o obesi, indipendentemente dalle comorbidità<sup>2</sup>.

Per essere inclusi in questa Sr, gli studi dovevano consentire un follow-up dei pazienti di almeno 12 settimane, essere pubblicati in inglese e non reclutare esclusivamente o prevalentemente persone con disturbi psichiatrici. Gli autori hanno scelto una riduzione del peso del 5% come "differenza clinica minima importante" (minimum clinically important difference - Mcid), in linea con altri studi e raccomandazioni<sup>3-6</sup>.

I ricercatori sono riusciti a includere nella Sr un totale di 132 Rct e 48,209 pazienti, che avevano un'età mediana di 47 anni. Di questi, il 76% era di sesso femminile e l'indice di massa corporea medio era di 35,3 kg/m<sup>2</sup>. Il tempo di follow-up mediano era di 24 settimane. Gli autori hanno riportato che gli studi inclusi presentavano problemi relativi a deviazioni dal protocollo, dati mancanti sugli esiti clinici e dati mancanti sugli eventi avversi.

Per determinare l'efficacia dei diversi farmaci, gli autori hanno eseguito una network meta-analisi, una tecnica statistica che consente di valutare l'efficacia comparativa di tutti i farmaci in studio, anche se questi non sono stati, dai singoli studi, confrontati direttamente.

Tutti i farmaci, quando combinati con modifiche dello stile di vita, erano più efficaci delle sole modifiche dello stile di vita nel raggiungere la perdita di peso. La combinazione di fentermina-topiramato era la più efficace nell'indurre almeno una perdita di peso del 5% (odds ratio [OR] 8,02; IC 95% 5,24-12,27; perdita di peso media 7,98%), seguita dagli agonisti del recettore GLP-1 (OR 6,33; 5,00-8,00; perdita di peso media 5,79%). Naltrexone-bupropione, fentermina-topiramato, agonisti del recettore GLP-1 e orlistat avevano le maggiori probabilità di interruzione a causa di effetti avversi (OR 2,69, 2,40, 2,22 e 1,71, rispettivamente).

Dopo aver condotto ulteriori analisi *post hoc* (in quanto analisi *post hoc* sono da prendere con le pinze, ndr), gli autori hanno concluso che la semaglutide, un agonista del GLP-1, è il farmaco più efficace nel raggiungere almeno una perdita di peso del 5% (OR 9,82), con un tasso di eventi avversi simile agli altri farmaci.

E i famigerati inibitori SGLT2? In questa analisi sono risultati essere "nella media": leggermente più efficaci delle modifiche dello stile di vita nel raggiungere almeno una perdita di peso del 5% (OR 2,88) con una probabilità comparabile di interruzione a causa di effetti avversi (OR 1,42).

Questa meta-analisi ci fornisce anche ulteriori dati sugli effetti incrementali dei vari farmaci (rispetto alle modifiche dello stile di vita) sulla perdita di peso, nonché sulle interruzioni del farmaco. La tabella 1 traduce questi dati in "numeri necessari da trattare" (number needed to treat - Nnt) e "numeri necessari da trattare per causare danno" (number needed to treat to harm - Nnth).

**Tabella 1.** Dati sugli effetti incrementali dei vari farmaci tradotti in Nnt e in Nnth.

Farmaco	Nnt per perdita di peso del 5% o maggiore	Nnt per perdita di peso del 10% o maggiore	Nnth per interruzione
Fentermina-topiramato	2	3	18
Agonisti del GLP-1	3	3	20
Naltrexone-bupropione	3	4	15
Orlistat	5	9	34
Metformina	6	NS	NS
Inibitori SGLT2	5	NS	NS

NS = nessuno studio.

**Contesto italiano.** In Italia sono disponibili soltanto alcuni dei farmaci presi in esame da questa meta-analisi, e non tutti i farmaci disponibili sono prescrivibili a carico del Ssn per il trattamento dell'obesità; la fentermina-topiramato, per esempio, non è proprio disponibile nel mercato italiano mentre la metformina, gli SGLT-2 inibitori e gli agonisti del GLP-1 sono prescrivibili dal medico di medicina generale in regime di rimborsabilità totale a carico del Ssn soltanto per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

*Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).*

*Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).*

## Bibliografia

- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Disponibile su: [https://lc.cx/5Fg\\_0H](https://lc.cx/5Fg_0H) [ultimo accesso 6 settembre 2024].
- 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. *Lancet* 2024; 403: e21-e31.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566-75.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obesity prevention and management in adults. NICE Guideline NG7. 2015. Disponibile su: <https://lc.cx/Rip-FGW> [ultimo accesso 6 settembre 2024].
- FDA Guidance on Weight Management Drugs. U.S. Food and Drug Administration. Developing Products for Weight Management - Revision 1. 2007. Disponibile su: <https://lc.cx/yDyrbY> [ultimo accesso 6 settembre 2024].