

La tirzepatide riduce il peso corporeo e migliora i sintomi nei pazienti con sindrome da apnee ostruttive nel sonno

Tirzepatide reduces body weight and improves symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

VIVIANA FORTE¹, MARK H. EBELL², PETER K. KUROTSCHKA³

¹Dipartimento di Scienze mediche e sanità pubblica, Università di Cagliari, Italia; ²Department of Epidemiology and biostatistics, the University of Georgia, Athens, Georgia, Usa; ³Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany.

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. La tirzepatide è efficace per il trattamento dei pazienti con sindrome da apnee ostruttive del sonno (Obstructive sleep apnea syndrome - Osas)?

Punto chiave. La tirzepatide induce una significativa perdita di peso negli adulti obesi (ma non diabetici) affetti da Osas da moderata a grave. La tirzepatide induce miglioramenti significativi nel punteggio dell'indice di apnea-ipopnea (Ahi) e della sintomatologia. Dei due studi multicentrici in esame, solo uno ha reclutato pazienti che venivano trattati con la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (Continuous Positive Airway Pressure - C-PAP).

Assegnazione ai gruppi (allocazione): nascosta.

Finanziamento: industria farmaceutica.

Disegno dello studio: studio randomizzato controllato (Rct) in doppio cieco.

Livello di evidenza: 1b.

Setting: Ambulatoriale (qualsiasi).

Sinossi. Nelle persone con Osas in sovrappeso o obese, la perdita di peso è fortemente raccomandata per il miglioramento dei sintomi¹. Una recente meta-analisi² ha esaminato gli interventi di riduzione del peso, quali la chirurgia bariatrica, gli interventi sullo stile di vita e la farmacoterapia: una riduzione dell'indice di massa corporea (Bmi) del 20% si associa a una riduzione del 57% della gravità dell'Osas, usualmente misurata dall'Ahi. Lo stesso gruppo di ricerca ha, quindi, condotto un Rct² che

riporta i risultati di due Rct multicentrici di fase 3. In entrambi gli studi, i ricercatori che hanno randomizzato pazienti con obesità (ma non con diabete) e Osas da moderata a grave ad assumere: 1) 10-15 mg dell'agonista GLP-1 tirzepatide per via sottocutanea o 2) un placebo. L'esito primario è stato la variazione del punteggio dell'Ahi, misurato in eventi per ora. Uno degli studi ha incluso pazienti che non potevano o non volevano usare la terapia con C-PAP, mentre l'altro ha incluso pazienti che usavano la C-PAP da almeno 3 mesi e che intendevano continuare a usarla. Al tempo 0, i gruppi erano bilanciati con un'età media di 48 e 52 anni rispettivamente e un indice medio di massa corporea di 39 kg/m². Le analisi sono state condotte secondo il principio *intention to treat**, il gold standard in questo tipo di studi.

La tabella 1 riassume le differenze nelle variazioni dei punteggi Ahi e del peso corporeo rispetto al tempo 0 tra i gruppi di intervento e di controllo.

I punteggi dei sintomi riportati sul Patient-Reported Outcomes Measurement Information System sono migliorati in modo clinicamente e statisticamente significativo nei gruppi di trattamento in entrambi gli studi. Gli eventi avversi si sono verificati più spesso nel gruppo assegnato al trattamento con la tirzepatide e sono stati principalmente sintomi gastrointestinali da lievi a moderati. Si sono verificati due casi di pancreatite acuta nel gruppo della tirzepatide e nessun decesso.

Contesto italiano. La Società Italiana di endocrinologia ha recentemente pubblicato un comunica-

Tabella 1. Variazioni dei punteggi dell'indice di apnea-ipopnea (Ahi) e del peso corporeo.

Studi	Punteggio Ahi tempo 0	Cambiamento punteggio Ahi (95% CI)	% cambiamento nel peso corporeo (95% CI)
Rct 1	51,5	-20,0 (da -25,8 a -14,2)	-16,1 (da -18,0 a -14,2)
Rct 2	49,5	-23,8 (da -29,6 a -17,9)	-17,3 (da -19,3 a -15,3)

to sull'arrivo in Italia del GLP-1 agonista tirzepatide (nome commerciale Mounjaro®), che è stato approvato dall'Aifa³ per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in monoterapia se la metformina non è tollerata o è controindicata, oppure in aggiunta ad altri farmaci antidiabetici. È indicato per la riduzione del peso corporeo in pazienti con un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m², o tra 27 a 30 kg/m² in presenza di comorbidità legate al peso. Attualmente sono disponibili in commercio in Italia esclusivamente le KwikPen da 2,5 mg e da 5 mg; quelle da 7,5 mg e da 10 mg arriveranno a metà gennaio 2025 e quelle da 12,5 mg e da 15 mg a luglio 2025⁴. Il farmaco attualmente è prescrivibile in regime di non rimborsabilità del Servizio sanitario nazionale (Ssn), in fascia C non negoziata (= prezzo liberamente deciso dall'industria farmaceutica).

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>).

Note

*Il principio dell'*intention to treat* prevede che i partecipanti a uno studio clinico vengano analizzati nel gruppo a cui sono stati inizialmente randomizzati, indipendentemente dal fatto che abbiano seguito effettivamente il trattamento assegnato. Al contrario, l'analisi per protocollo considera solo i partecipanti che hanno aderito completamente al protocollo dello studio.

L'analisi per *intention to treat* è considerata il gold standard negli Rct perché mantiene i benefici della randomizzazione, evitando bias introdotti da cambiamenti nei gruppi e riflette meglio l'efficacia del trattamento nel "mondo reale", dove l'aderenza non è sempre perfetta.

Bibliografia

1. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 479-504.
2. Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK, Dunn JP, Bunck MC, Bednarik J. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: a systematic meta-analysis. *Sleep Med* 2024; 121: 26-31.
3. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al., for the SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* 2024; 391: 1193-205.
4. Agenzia italiana del farmaco (Aifa). Determina 10/2024 Mounjaro. Aifa 2024. Disponibile su: <https://lc.cx/uVG3M1> [ultimo accesso 7 gennaio 2025].
5. Società italiana di endocrinologia (Sie). Tirzepatide. Sie 2024. Disponibile su: <https://lc.cx/NGoVcU> [ultimo accesso 7 gennaio 2025].