

# PRESIDI FARMACOLOGICI DISPONIBILI PER L'OBESITÀ

*A cura del Dott. Luigi Iannone*

## INTRODUZIONE

L'obesità, il più delle volte definita sulla base dell'indice di massa corporea (BMI), rappresenta il quinto fattore di rischio più comune per decesso precoce. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2008, oltre 1.4 miliardi di adulti di età maggiore a 20 anni erano sovrappeso e tra questi, oltre 500 milioni erano obesi<sup>1</sup>. Dati recenti, provenienti dagli Stati Uniti, stimano che più di un terzo degli adulti ed il 17% dei giovani (di età compresa tra 2 e 19 anni) sono obesi<sup>2</sup>. Nel 2050 la prevalenza dell'obesità è stata stimata al rialzo con il 60% negli uomini, il 50% nelle donne ed il 25% in ragazzi sotto i 16 anni<sup>3</sup>. In Italia, secondo il rapporto "*Osservasalute 2016*" basato sui risultati dell'indagine Istat "*Aspetti della vita quotidiana*", più di un terzo della popolazione adulta (35.3%) è in sovrappeso, mentre una persona su dieci è obesa (9.8%). L'epidemia di obesità non è limitata, come si potrebbe pensare, ai paesi sviluppati ma è stato documentato come fenomeno globale. Secondo un recente rapporto, tra il 1980 e il 2008, il numero di adulti sovrappeso ed obesi nei paesi in via di sviluppo sono più che triplicati per raggiungere una cifra di circa 900 milioni. Le cause fondamentali dell'epidemia di obesità sono la liberalizzazione del commercio globale, la rapida urbanizzazione e la crescita economica accompagnati da una drammatica riduzione di attività fisica<sup>4</sup>. Le principali comorbidità associate all'obesità includono il diabete mellito di tipo II (DM2), le patologie cardiovascolari (tra cui l'infarto miocardico, l'ictus e l'ipertensione), la dislipidemia, l'asma, l'apnea notturna, l'artrosi, il dolore cronico ed alcuni tipi di cancro<sup>5</sup>. La gestione dell'obesità comprende le modifiche dello stile di vita che includono cambiamenti nella dieta, attività fisica e modifica del comportamento, e se necessari, terapia farmacologica e chirurgia bariatrica. La chirurgia bariatrica, essendo associata con rischi di mortalità peri-operatoria e complicanze operatorie, è riservata all'obesità clinicamente grave, inoltre le procedure bariatriche sono costose ed i pazienti richiedono monitoraggio medico per tutta la vita<sup>6</sup>. Diversi farmaci antiobesità sono stati approvati in passato, tuttavia, per molti di loro, si è successivamente riscontrato un rischio inaccettabile che ha portato a limitarne l'uso o al ritiro. Tra gli agenti antiobesità attualmente approvati vi è l'orlistat, commercializzato per la prima volta nel 1999, la lorcaserina e la fentermina/topiramato (non disponibili in Italia), approvati nel 2012. Infine nel 2014, la *Food and drugs administration* (FDA) ha approvato la combinazione di bupropione/naltrexone<sup>7</sup>.

## ORLISTAT

L'orlistat, un derivato idrogenato sintetico della lipstatina, una lipasi endogena, è un potente inibitore reversibile a lunga durata d'azione delle lipasi pancreatiche e gastriche, che sono richieste per l'idrolisi dei grassi alimentari in acidi grassi liberi e monoacil-gliceroli. Quindi il suo principale meccanismo d'azione comporta interferenze con la degradazione catalizzata dalla lipasi ed il successivo assorbimento sistemico di circa il 30% dei grassi alimentari ingeriti. L'orlistat è stato approvato dalla FDA nel 1999 e rimane l'unica terapia approvata in Europa per la gestione a lungo termine dell'obesità. Mentre la formulazione di 120 mg è disponibile solo su prescrizione medica, la formulazione di 60 mg è approvata per la vendita da banco. Una meta-analisi di 16 trial clinici (RCT) in doppio cieco, controllati con placebo e randomizzati, che hanno coinvolto 10.631 pazienti, dove la terapia con orlistat è stata utilizzata in combinazione con la dieta per un periodo da 1 a 4 anni, ha dimostrato una riduzione di peso di 2.9 kg (95% CI: da 2,5 a 3,2 kg) maggiore rispetto al gruppo placebo. Inoltre i pazienti in trattamento con orlistat hanno dimostrato anche una significativa riduzione della circonferenza della vita (2.1 cm, IC 95%: da 1.3 a 2.9 cm) così come del BMI (1.1 kg / m<sup>2</sup>, 95% CI: da 0.7 a 1.4 kg/m<sup>2</sup>)<sup>8</sup>. Nel 2003, l'orlistat è stato approvato per il *management* dell'obesità anche in pazienti adolescenti. Il più grande studio in questa sotto-popolazione è stato multicentrico, dalla durata di 54 settimane e controllato con placebo, che ha arruolato 539 pazienti obesi di età compresa tra 12 e 16 anni. I pazienti sono stati sottoposti anche a modifiche dietetiche, esercizio fisico e terapia comportamentale. Alla fine del periodo di studio, il BMI è diminuito di 0.55 kg/m<sup>2</sup> nel gruppo in trattamento con orlistat ed aumentato di 0.31 kg/m<sup>2</sup> nel gruppo placebo (p = 0.001)<sup>9</sup>. Una recente revisione sistematica dell'efficacia clinica dell'orlistat in adolescenti obesi ha concluso che il farmaco, in combinazione con la dieta ipocalorica e le modifiche allo stile di vita, ha avuto come risultato a breve termine una perdita di peso superiore a quella ottenuta con la dieta e la terapia comportamentale da sole<sup>10</sup>. I principali eventi avversi (EAs) sono stati incontinenza fecale, flatulenza, urgenza fecale, evacuazione oleosa e feci molli. L'analisi aggregata degli studi sull'orlistat ha evidenziato che quasi il 5% dei pazienti trattati hanno interrotto la terapia a causa di EAs gastrointestinali, una percentuale maggiore rispetto al gruppo placebo. Anche i livelli di vitamine A, E, D e β-carotene sono diminuiti in seguito al trattamento con orlistat<sup>11</sup>. Perciò ai pazienti in trattamento con orlistat è consigliata la somministrazione di terapia multivitaminica contenente vitamine liposolubili. Nel 2010, la FDA ha approvato un'etichetta rivista per includere nuove informazioni sui casi di grave danno epatico con necrosi epatocellulare od insufficienza epatica acuta segnalati 13 casi *post-marketing* in seguito a terapia. Inoltre l'orlistat interferisce con l'assorbimento di diversi farmaci con conseguente livelli sub-terapeutici degli stessi e diminuita efficacia clinica. Gli esempi più importanti includono vitamine liposolubili, warfarin, amiodarone, ciclosporina, lamotrigina, acido valproico, vigabatrin, gabapentin e tiroxina<sup>12</sup>.

## LORCASERINA

La lorcaserina è indicata come terapia *add-on* alla dieta ed all'esercizio fisico nella gestione del peso a lungo termine negli adulti obesi od in sovrappeso e che hanno almeno una concomitante patologia causata dal peso (per esempio dislipidemia, ipertensione e diabete). La lorcaserina è un agonista 5-HT<sub>2C</sub> altamente selettivo e potente con un'affinità di circa 15 e 100 volte superiore per i recettori della serotonina 2C rispetto a quelli 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2B</sub> rispettivamente. Il ruolo della serotonina nell'omeostasi energetica è ben nota e clinicamente esemplificata dal meccanismo d'azione della fenfluramina e della sibutramina che aumentando la disponibilità sinaptica di serotonina, fanno diminuire il peso corporeo. La lorcaserina differisce dai precedenti agonisti non selettivi della serotonina in quanto esercita un'attività minima sui recettori 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2B</sub><sup>13</sup>. Questa selettività è alla base della potenziale efficacia della lorcaserina nel ridurre il peso senza i problemi di sicurezza che affliggevano e portavano al ritiro i precedenti farmaci serotoninergici. La sicurezza e l'efficacia della lorcaserina sono state valutate in tre trial randomizzati di fase III, in doppio cieco e controllati con placebo (studi BLOOM, BLOSSOM e BLOOM-DM)<sup>14,15</sup>. Gli studi hanno reclutato un totale di 3182 e 4008 pazienti rispettivamente con un'età compresa tra i 18 ed i 65 anni, un BMI tra 27 e 45 kg/m<sup>2</sup> ed almeno una comorbidità cardiovascolare. La perdita di peso media rispetto al gruppo placebo è stata del 5.8% vs 2.2% nel trial BLOOM e 4.8% vs 2.8% nel trial BLOSSOM. Gli EAs più comuni riportati sono stati cefalea (16.8%), infezioni del tratto respiratorio superiore (13.7%), naso-faringite (13%), vertigini (8.5%), nausea (8.3%), astenia (7.2%), diarrea (6.5%), infezioni del tratto urinario (6.5%), dolori lombari (6.3%), stitichezza (5.8%) e secchezza delle fauci (5.3%). Come già scritto, il farmaco non è approvato in Italia ed in nessun paese europeo. Lo sponsor del farmaco è stato costretto a ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in seguito alle preoccupazioni dell'EMA riguardo alla cancerogenicità, a disturbi psichiatrici ed insorgenza di valvulopatie riportate durante gli studi clinici<sup>16</sup>.

## FENTERMINA\TOPIRAMATO A RILASCIO PROLUNGATO

La combinazione di fentermina e topiramato (FEN/TPM) a rilascio prolungato è stata approvata dalla FDA nel luglio 2012. La fentermina, chimicamente correlata alle anfetamine, è un farmaco approvato per il trattamento dell'obesità a breve termine ( $\leq 12$  settimane). Esercita principalmente i suoi effetti terapeutici aumentando il tono adrenergico che causa una riduzione dell'assunzione di cibo ed aumenta il dispendio energetico a riposo<sup>17</sup>. Il topiramato è stato approvato nel 1996 per il trattamento dell'epilessia ed in seguito, nel 2004, per la profilassi dell'emigrania. L'esatto meccanismo con cui il TPM causa perdita di peso non è chiaro, ma induce soppressione dell'appetito e sazietà tramite una combinazione di attività inibitoria mediata dall'acido gamma-aminobutirrico (GABA), modulazione dei canali voltaggio-dipendenti del calcio e del sodio,

inibizione dei recettori del glutammato AMPA/kainato ed inibizione dell'anidrasi carbonica<sup>18</sup>. L'efficacia e la sicurezza della combinazione FEN/TPM a rilascio prolungato è stata supportata da tre studi di fase III (studi CONQUISTA, EQUIP e SEQUEL)<sup>19,20,21</sup>. Tutti questi studi erano randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo e comprendenti tre gruppi di trattamento: basse dosi di FEN/TPM, alte dosi di FEN/TPM e placebo. Lo studio EQUIP, della durata di 56 settimane, ha randomizzato 1267 pazienti obesi per ricevere o basse dosi (3.75/23 mg) od alte dosi (15/92 mg) di FEN/TPM o placebo in combinazione con la dieta. I pazienti nei tre gruppi di studio hanno perso rispettivamente il 5.1%, il 10.9% e l'1.6% del peso corporeo rispetto al basale ( $p < 0.0001$ ). I più frequenti EAs riportati in seguito al trattamento con alte dosi (15/92 mg) sono stati: parestesie (18.8%), secchezza delle fauci (17%), costipazione (14.1%), disgeusia (8.4%) ed insonnia (7.8%). Lo studio CONQUER ha rappresentato il più grande studio randomizzato con 2487 adulti sovrappeso od obesi con un BMI 27-45 kg/m<sup>2</sup> e due o più comorbidità (ipertensione, dislipidemia, diabete mellito o prediabete, ed obesità addominale). I pazienti sono stati randomizzati a placebo, dose bassa giornaliera di FEN/TPM (7.5/46 mg) o dose elevata di FEN / TPM (15/92 mg). A 56 settimane, molti più pazienti in trattamento con il farmaco rispetto al placebo hanno ottenuto una perdita di peso superiore al 5% ed al 10% suddivisi in: 70% e 48% nel gruppo trattato con dosaggio 15/92 mg, 62% e 37% nel gruppo 7.5/46 mg, contro il 21% ed il 7% del gruppo placebo. I più comuni EAs riportati nel gruppo con alte dosi di FEN/TPM sono state secchezza delle fauci (21%), parestesia (21%), costipazione (17%), insonnia (10%), capogiri (10%) e disgeusia (10%)<sup>19</sup>. Lo studio SEQUEL è stata un'estensione dello studio CONQUER che ha arruolato 676 partecipanti del precedente trial per ulteriori 52 settimane (per un totale di 108 settimane), mantenendo il loro trattamento originale. A 108 settimane, significativamente più pazienti, ad entrambi i dosaggi di FEN/TPM, hanno avuto una maggiore perdita di peso del 5%, del 10%, del 15% e del 20% rispetto al placebo ( $p > 0.001$ ). I tassi di EAs tra la settimana 56 e la settimana 108 sono stati inferiori rispetto a quelli tra la settimana 0 e la settimana 56. Come per il farmaco precedente l'EMA ha respinto due volte la domanda di marketing per FEN/TPM a rilascio prolungato in base ai potenziali EAs cardiovascolari, psichiatrici e cognitivi associati al suo uso a lungo termine, alla teratogenicità ed al potenziale abuso da parte dei pazienti<sup>21</sup>.

### **NALTREXONE/BUPROPIONE A RILASCIO PROLUNGATO**

Il bupropione è un antidepressivo che migliora sia la neurotrasmissione noradrenergica che dopaminergica tramite l'inibizione del *reuptake* dei rispettivi neurotrasmettitori. È indicato per il trattamento della depressione, la prevenzione del disordine affettivo stagionale e per la dissuefazione dalla nicotina. Il naltrexone è un antagonista degli oppioidi indicato per il trattamento della dipendenza da alcol e per prevenire la ricaduta nella dipendenza da oppioidi. La combinazione di naltrexone e bupropione è stata recentemente approvata anche come formulazione a rilascio prolungato sotto il marchio *Contrave*<sup>®</sup> per il

trattamento dell'obesità<sup>22</sup>. Il preciso meccanismo d'azione di naltrexone/bupropione come farmaco antiobesità non è ancora chiaro. Gli studi sugli animali indicano che naltrexone e bupropione hanno effetti su due aree separate del cervello coinvolte nella regolazione del bilancio energetico: il sistema ipotalamico-melanocortinico ed il *pathway* mesolimbico dopaminergico della ricompensa. È stato dimostrato che il bupropione stimola i neuroni ipotalamici della proopiomelanocortina (POMC) che rilasciano ormone  $\alpha$ -melanotropo ( $\alpha$ -MSH) e  $\beta$ -endorfina. L' $\alpha$ -MSH si lega ai recettori MC3 e MC4 inibendo l'assunzione di cibo ed inducendo sazietà, oltre ad aumentare il dispendio energetico a riposo. Al contrario, il legame della  $\beta$ -endorfina ai recettori  $\mu$ -oppioidi sui neuroni POMC induce un ciclo di feedback auto-inibitorio che porta ad una diminuzione nel rilascio di  $\alpha$ -MSH. Il naltrexone può antagonizzare gli effetti delle  $\beta$ -endorfine e quindi interrompere il feedback negativo. La co-somministrazione dei due composti porta così ad una stimolazione più potente e prolungata dei neuroni POMC causando effetti sinergici sul bilancio energetico<sup>22</sup>. Sebbene la monoterapia con bupropione abbia dimostrato di essere utile nel trattamento di pazienti obesi, i risultati sono stati modesti ed inadeguati rispetto agli standard di approvazione della FDA. Allo stesso modo per il naltrexone, diversi studi sia preclinici che clinici hanno sostenuto il suo potenziale come farmaco antiobesità ma non abbastanza per essere approvato in monoterapia per questa indicazione<sup>23</sup>. Il programma di sviluppo di fase III del naltrexone/bupropione è consistito in 4 trial multicentrici<sup>24-26</sup>, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo dalla durata di 56 settimane ciascuno. Il trattamento con naltrexone/bupropione è risultato in una precoce, sostenuta e statisticamente significativa perdita di peso valutata dagli *endpoint* primari che consideravano la variazione percentuale del peso corporeo e la percentuale di pazienti che raggiungevano una perdita di peso  $\geq 5\%$  rispetto ai valori basali. Sono stati osservati effetti favorevoli su parametri cardio-metabolici relativi al peso corporeo come: circonferenza della vita, trigliceridi e proteina C-reattiva ad alta sensibilità. Gli EAs più comuni correlati al trattamento osservati nei pazienti sono stati: nausea (32.5%), costipazione (19.2%), cefalea (17.6%), vomito (10.7%), vertigini (9.9%), insonnia (9.2%), secchezza delle fauci (8.1%) e diarrea (7.1%). A causa della presenza di bupropione nella combinazione, la formulazione a rilascio prolungato porta un avvertimento che indica un aumento del rischio di suicidi ed ideazione suicidaria. Il naltrexone/bupropione è stato approvato nel 2014 ma sono stati richiesti diversi studi *post-marketing* tra cui un studio cardiovascolare per valutarne i rischi; due studi di farmacologia clinica per la sicurezza e l'efficacia nei bambini; uno studio di tossicità negli animali incentrato sulla crescita, sull'apprendimento, sul comportamento e sulla memoria; studi clinici per valutare il dosaggio in pazienti con insufficienza epatica o renale ed una sperimentazione clinica per valutare potenziali interazioni farmacologiche<sup>27</sup>.

## **CONCLUSIONI**

La storia del trattamento farmacologico dell'obesità ha visto l'ascesa e la caduta di diversi agenti terapeutici che, pur mostrando una promettente efficacia nel ridurre il peso corporeo, sono stati ritirati dal mercato a causa di gravi effetti collaterali. Quattro farmaci sono approvati dalla FDA per la gestione del peso a lungo termine negli adulti obesi e solo uno di essi è disponibile in Europa. Considerate le stime di prevalenza in crescita per questa patologia e le gravi comorbidità che l'accompagnano, lo sviluppo e l'approvazione di nuovi presidi farmacologici è una necessità inderogabile.

## **PUNTI CHIAVE**

- *Oltre 1,4 miliardi di adulti di età  $\geq 20$  anni sono sovrappeso e tra questi, oltre 500 milioni sono obesi*
- *Le principali comorbidità associate all'obesità includono il diabete mellito di tipo II (DM2), le patologie cardiovascolari la dislipidemia, l'asma, l'apnea notturna, l'artrosi, il dolore cronico ed alcuni tipi di cancro*
- *L'orlistat, commercializzato per la prima volta nel 1999, la lorcaserina e la fentermina/topiramato, approvati nel 2012. Infine nel 2014, la combinazione di bupropione/naltrexone*
- *Lo sviluppo e l'approvazione di nuovi presidi farmacologici è una necessità inderogabile.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (Accessed: 29th August 2018)
2. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K. & Flegal, K. M. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* **311**, 806 (2014).
3. Latest obesity stats for England are alarming - NHS. Available at: <https://www.nhs.uk/news/obesity/latest-obesity-stats-for-england-are-alarming/>. (Accessed: 29th August 2018)
4. Overweight and obese adults reaching almost a billion in developing countries, as numbers continue to grow in richer nations | Overseas Development Institute (ODI). Available at: <https://www.odi.org/news/703-overweight-obese-adults-reaching-almost-billion-developing-countries-as-numbers-continue-grow-richer-nations>. (Accessed: 29th August 2018)
5. Guh, D. P. *et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* **9**, 88 (2009).
6. Polonsky, K. S. & Klein, S. Gastric banding to treat obesity: band-aid or breakthrough? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* **4**, 421–421 (2008).
7. Ioannides-Demos, L., ... L. P.-J. of & 2010, undefined. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *downloads.hindawi.com*
8. Padwal, R. S., Rucker, D., Li, S. K., Curioni, C. & Lau, D. C. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004094 (2003). doi:10.1002/14651858.CD004094.pub2
9. Chanoine, J.-P., Hampl, S., Jensen, C., Boldrin, M. & Hauptman, J. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents. *JAMA* **293**, 2873 (2005).
10. Díaz, E. G., hospitalaria, T. M. F.-N. & 2011, undefined. Systematic review of the clinical efficacy of sibutramine and orlistat in weight loss, quality of life and its adverse effects in obese adolescents. *redalyc.org*
11. Yen, M. & Ewald, M. B. Toxicity of Weight Loss Agents. *J. Med. Toxicol.* **8**, 145–152 (2012).
12. Filippatos, T. D. *et al.* Orlistat-Associated Adverse Effects and Drug Interactions. *Drug Saf.* **31**, 53–65 (2008).
13. Thomsen, W. J. *et al.* Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **325**, 577–87 (2008).
14. Fidler, M., Sanchez, M., ... B. R.-T. J. of & 2011, undefined. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *academic.oup.com*
15. O'Neil, P. M. *et al.* Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity* **20**, 1426–1436 (2012).
16. European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). **44**, 1–2 (2013).
17. Rothman, R. B. *et al.* Amphetamine-Type Central Nervous Norepinephrine More Potently Than They Release Dopamine and Serotonin. *Synapse* **39**, 32–41 (2001).
18. Topiramate-induced weight loss: A review. *Epilepsy Res.* **95**, 189–199 (2011).
19. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.

- Lancet* **377**, 1341–1352 (2011).
20. Allison, D. B. *et al.* Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: A randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* **20**, 330–342 (2012).
  21. Garvey, W. T. *et al.* Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 297–308 (2012).
  22. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol. Res.* **84**, 1–11 (2014).
  23. Greenway, F. L. *et al.* Comparison of Combined Bupropion and Naltrexone Therapy for Obesity with Monotherapy and Placebo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 4898–4906 (2009).
  24. Greenway, F. L. *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. *Lancet* **376**, 595–605 (2010).
  25. Apovian, C. M. *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* **21**, 935–943 (2013).
  26. Wadden, T. A. *et al.* Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity* **19**, 110–120 (2011).
  27. Vega, A. Center for Drug Evaluation and Research (207988Orig1s000) Risk Assessment and Risk Mitigation Review. 0–7 (2015).