

La semaglutide: una speranza nel trattamento dell'obesità nell'adolescente

Honkila M, Koskela U, Kontiokari T, et al.

Effect of Topical Antibiotics on Duration of Acute Infective Conjunctivitis in Children: A Randomized Clinical Trial and a Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Netw Open. 2022;5(10):e2234459. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34459.PMID:36194412

Questo studio randomizzato controllato in doppio cieco è il primo che dimostra, in una popolazione di adolescenti obesi (BMI > 95 percentile) o in sovrappeso (BMI > 85th percentile con almeno una morbidità secondaria al sovrappeso) l'efficacia della semaglutide (**Box**) somministrata settimanalmente sottocute e associata a modifiche dello stile di vita, nel ridurre il BMI dopo 68 settimane di trattamento. Nel gruppo di trattamento si assiste ad una riduzione del BMI del -16.1% vs -0.6% nel gruppo placebo (differenza stimata, -16.7 punti percentuali; 95% intervallo di confidenza [CI], da -20.3 a -13.2; $P < 0.001$). Semaglutide si è dimostrata efficace anche nel migliorare gli outcomes cardiometabolici. Gli eventi avversi registrati sono stati maggiori nel gruppo in trattamento: eventi gastrointestinali 62% vs 42%, ma raramente hanno comportato la sospensione del trattamento; eventi avversi gravi in 15 su 133 (11%) vs 6 su 67 (9%). La semaglutide non ha avuto impatto sulla crescita o lo stadio puberale. Non sono disponibili dati sulla persistenza degli effetti sul lungo termine dopo la sospensione del trattamento.

Semaglutide: a hope in the treatment of adolescent obesity

This double-blind randomized controlled trial is the first to demonstrate, in a population of obese (BMI > 95 percentile) or overweight (BMI >85th percentile with at least one morbidity secondary to overweight) adolescents, the efficacy of semaglutide administered weekly subcutaneously and combined with lifestyle modifications in reducing BMI after 68 weeks of treatment. There was a reduction in BMI of -16.1% vs -0.6% in the placebo group in the treatment group (estimated difference, -16.7 percentage points; 95% confidence interval [CI], -20.3 to -13.2; $P < 0.001$). Semaglutide was also effective in improving cardio metabolic outcomes. Adverse events recorded were greater in the treatment group: gastrointestinal events 62% vs 42%, but rarely resulted in treatment discontinuation; serious adverse events in 15 of 133 (11%) vs 6 of 67 (9%). Semaglutide had no impact on growth or pubertal stage. No data were available on persistence of long-term effects after treatment discontinuation.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire, in una popolazione di adolescenti obesi, l'efficacia del-

la semaglutide nel ridurre il BMI a 68 settimane di trattamento, attraverso uno studio randomizzato controllato in doppio cieco multicentrico internazionale.

Popolazione

Adolescenti (12 -18 anni) obesi (BMI > 95 percentile) o in sovrappeso (BMI > 85 percentile con almeno una morbidità secondaria al sovrappeso: DM tipo 2, ipertensione, dislipidemia, steatoepatite non alcolica, apnee del sonno). Tutti dovevano aver effettuato in passato almeno un tentativo di intervento dietetico senza successo.

Criteri di esclusione:

- pazienti con DM tipo 2 e Hb glicata > 86 mmol/mol, nonostante tentativo di trattamento con dieta, esercizio fisico ed eventuale uso di metformina;
- BMI inferiore al target dello studio dopo il periodo di run-in, calo di almeno 5 kg o assunzione di altri farmaci per il trattamento dell'obesità nei 3 mesi precedenti (liraglutide, orlistat, ferretina topiramato), pregressa chirurgia bariatrica;
- malattia tiroidea non controllata, obesità secondaria, anamnesi positiva per depressione maggiore nei 2 anni precedenti, malattia psichiatrica grave, bulimia nervosa o tentato suicidio.

Tutti i pazienti prima dell'arruolamento hanno partecipato a una "fase run-in" che prevedeva 12 settimane di interventi volti a modificare lo stile di vita (dieta a basso introito calorico e aumento dell'attività fisica); gli stessi interventi sono stati rinforzati in entrambi i bracci di studio nel corso dello stesso.

Lo studio è stato condotto in 37 centri pediatrici.

Intervento

134 ragazzi sono stati randomizzati a ricevere semaglutide sottocute alla dose di 2.4 mg/settimana per 68 settimane.

La dose di semaglutide è stata progressivamente aumentata in un periodo di 16 settimane, da 0.25 a 2.4 mg/settimana o comunque fino alla dose massima tollerata.

Controllo

67 ragazzi hanno ricevuto placebo sottocute per 68 settimane.

Outcome/Esiti

L'esito primario era la percentuale di riduzione del BMI rispetto al basale alla fine del trattamento.

L'esito secondario era la quota di adolescenti con riduzione del peso di almeno il 5% alla fine del trattamento.

Nell'analisi secondaria sono poi stati valutati esiti a supporto dell'efficacia della terapia: riduzione del BMI di almeno il 5, 10, 15 e 20%, circonferenza addominale, pressione arteriosa, emoglobina glicata, lipidi, ALT, modifiche nella qualità di vita tramite specifici questionari (Impact of weight on quality of life-kids).

Infine, sono stati valutati quali esiti secondari di sicurezza: frequenza cardiaca, amilasi, lipasi, calcitonina, valutazione della salute mentale (Patient Health Questionnaire 9-item version e Columbia-Suicide Severity Rating Scale) e descrizione degli eventi avversi.

Tempo

Da Ottobre 2019 a Marzo 2022. Il trattamento (con farmaco o placebo) è durato 68 settimane, cui sono seguite 7 settimane di follow-up durante le quali non è più stato somministrato farmaco. I pazienti sono stati seguiti dall'arruolamento fino a 14 giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose per l'analisi di efficacia, fino a 49 giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose per l'analisi di sicurezza.

Risultati principali

Tra gli arruolati il 62% erano femmine, 79% di etnia bianca, età media 15.4 anni, peso medio 107.5 kg, BMI medio 37, pubertà completa nel 62% dei pazienti. Una minoranza di pazienti era ipertesa (13%) o era affetta da diabete (4%). Nel gruppo trattato con semaglutide l'87% è arrivato alla fine del trial utilizzando un dosaggio di 2.4 mg a settimana. Il gruppo trattato con semaglutide ha presentato, a 68 settimane, un calo significativo del BMI rispetto al placebo (-16.1% vs 0.6%, $p < 0.001$) e una maggior percentuale di perdita di peso superiore al 5% (73% vs 18%, $p < 0.001$); nel gruppo dei trattati, si è inoltre registrato un maggior calo del BMI e del peso corporeo in senso assoluto. La riduzione del peso si è associata a miglioramento della qualità di vita e dei fattori di rischio cardiometabolico (circonferenza addominale, emoglobina glicata, colesterolo totale, LDL, VLDL, trigliceridi e ALT), ad eccezione che per i valori di pressione arteriosa. L'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) è stata maggiore nel gruppo di trattamento (62% vs 42%); tali sintomi si sono concentrati prevalentemente nelle 16 settimane in cui il farmaco è stato incrementato e sono stati di entità lieve o moderata e a rapida risoluzione (2-3 giorni in media). Effetti collaterali gravi, nessuno dei quali mortale, sono stati riportati rispettivamente nell'11% dei trattati e nel 9% dei controlli. Cinque partecipanti (4%) del gruppo trattato con semaglutide e nessuno di quelli che hanno ricevuto placebo hanno presentato colelitiasi, in un caso con colecistite. Non si è verificato nessun caso di pancreatite, insufficienza renale acuta, ipoglicemia severa, retinopatia diabetica; nel periodo di studio non si sono verificati problemi relativi alla crescita o allo sviluppo puberale.

Conclusioni

Negli adolescenti con obesità il trattamento con semaglutide (2.4 mg sottocute a settimana), in aggiunta alle modifiche dello stile di vita, permette una maggiore riduzione del BMI e del peso cor-

poreo, rispetto al solo intervento sullo stile di vita.

Altri studi sull'argomento

Wilding H et al [1] nel 2021 avevano già descritto con un trial in doppio cieco, su un'ampia coorte di paziente adulti (n 1961), come semaglutide al dosaggio di 2,4 mg sc, associata a interventi sullo stile di vita, porti a una riduzione di peso corporeo rilevante dal punto di vista clinico (-15.3 Kg nel gruppo semaglutide vs -2.6 Kg nel gruppo placebo). Inoltre, nel gruppo trattato con semaglutide la perdita di peso è risultata associata a miglioramenti rispetto ai fattori di rischio cardiometabolici.

Una review [2] pubblicata nel 2017 su JAMA ha analizzato gli studi pubblicati sull'obesità con il fine di verificare l'utilità del suo screening e trattamento in età pediatrica (2-18 anni). Non è stato evidenziato un beneficio dello screening e, su un totale di 6956 pazienti (42 trials), coloro che erano stati sottoposti per almeno 26 ore ad incontri su consigli comportamentali avevano ottenuto un beneficio nella riduzione del peso (riduzione del 0.2 del MBI nel gruppo di trattamento a 6 e 12 mesi). L'uso di metformina (8 studi, n 616) e orlistat (3 studi, n 799) erano associati ad una maggiore riduzione del BMI rispetto a placebo: -0.86 (95% CI, da -1.44 a -0.29; 6 studi) per la metformina e da -0.50 (95% CI, da -1.58 a -0.30) a -0.94 (95%CI, da -7.62 a 6.62) per orlistat. La terapia farmacologica non comportava un beneficio, se non minimale, negli outcome metabolici e della glicemia a digiuno. Eventi avversi non seri sono comuni nel gruppo trattato farmacologicamente e in una minoranza di casi (< 5%) sono tali da condurre a una sospensione del trattamento. Gli autori concludono che i benefici della terapia comportamentale sono sostanziali, mentre quello aggiuntivo legato alla terapia farmacologica è ancora poco chiaro. Non vi sono studi in età pediatrica sulla semaglutide, ma vi sono evidenze di efficacia di altri agonisti del GLP-1: liraglutide ed exenatide. Una metanalisi pubblicata nel 2021 [3] ha individuato 8 RCT e uno studio crossover RCT che hanno coinvolto 574 partecipanti con età media di 14 anni e BMI al baseline tra 33.9 e 43.0 kg/m² (3 studi su exenatide e 6 su liraglutide). I recettori GLP-1 hanno permesso di ottenere una modesta riduzione del peso corporeo (differenza media (MD -1.50), del BMI (MD -1.24) e del BMI score (MD -0.14). Il controllo glicemico è migliorato nei pazienti con insulinoresistenza (Hb glicata MD -1.05), si è ottenuta anche una modesta riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica, ma non si è riscontrato un miglioramento nel profilo lipidico. Dall'analisi di sensibilità emerge che gli interventi sullo stile di vita permettono un miglioramento sensibile sia nella riduzione del peso (-0.76 vs -4.25) che nel BMI (MD -0.97 vs -1.6). L'analisi degli effetti collaterali ha evidenziato un aumentato rischio di nausea, ma non di altri sintomi gastrointestinali. Gli autori concludono che gli agonisti del GLP-1 sono sicuri e permettono una riduzione, seppur modesta del peso, BMI, emoglobina glicata e pressione arteriosa sistolica. Tra i limiti vengono annoverati la breve durata dei trials (< 3 mesi) che potrebbe portare ad una sottostima degli effetti collaterali oltre a non dare informazioni importanti sull'effetto nel tempo dopo la sospensione del farmaco. Un'altra possibile opzione da considerare negli adolescenti con quadri di obesità molto severa e presenza di complicanze in caso di fallimento della terapia medica è la chirurgia bariatrica e metabolica [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio di fase 3 è il primo che dimostra, anche negli adolescenti, che la semaglutide è efficace nell'ottenere una riduzione significativa del BMI con buon profilo di sicurezza (sovrapponibile a quello osservato nel paziente adulto).

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la randomizzazione è stata correttamente eseguita tramite programma computerizzato con rapporto 2:1 tra trattati e controlli, tenendo conto nella stratificazione del sesso e dello stadio puberale. I persi al follow-up sono stati relativamente pochi (10% in entrambi i gruppi), con una percentuale che ha sospeso lo studio a causa di eventi avversi sovrapponibile nei due gruppi (5% nei trattati e 4% nei controlli). Le caratteristiche cliniche erano simili tra i due gruppi eccetto per il peso, BMI e circonferenza addominale, lievemente maggiori nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli; solo un paziente tra gli arruolati non era obeso ma in sovrappeso, questo dovrebbe dar maggior forza ai risultati. Non è noto se placebo e farmaco avessero la stessa formulazione. L'analisi è condotta per intention to treat, analizzando i dati indipendentemente dall'eventuale sospensione del trattamento o del placebo e dall'eventuale ricorso a interventi "di salvataggio", quali altri farmaci per l'obesità o utilizzo di chirurgia bariatrica: sarebbe stato utile avere una descrizione dettagliata e chiara dei pazienti sottoposti a tali interventi per capirne il ruolo aggiuntivo rispetto al solo trattamento farmacologico.

Esiti: sono clinicamente rilevanti e ben definiti. Tuttavia, sarebbe stato interessante avere dei dati di follow-up ad almeno un anno dalla sospensione del trattamento per valutare la persistenza dell'effetto dopo la sospensione dello stesso (già dopo 7 settimane dalla sospensione del trattamento la riduzione di peso dal baseline è di -13.2% rispetto al -16.1% misurato alla sospensione) e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali nel lungo termine (ad esempio colelitiasi persistente/necessità di colecistectomia, neoplasie della tiroide o del pancreas). Inoltre, gli esiti secondari a supporto dell'efficacia (percentuale di riduzione del peso, cambiamenti nel BMI, circonferenza addominale, pressione arteriosa, emoglobina glicata, lipidi e ALT) non sono stati valutati statisticamente.

Conflitto di interesse: lo studio è stato interamente disegnato e finanziato da Novo Nordisk, responsabile anche della stesura del primo abbozzo dell'articolo sotto la supervisione degli autori.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione arruolata nello studio è simile a quella italiana, dove la percentuale di bambini in sovrappeso a 8 anni è del 20.4% e quella dei bambini obesi del 9.4% (Epicentro 2019, Indagine Okkio alla Salute). La trasferibilità però è limitata dal tipo di popolazione arruolata nello studio che, anche a detta degli autori, non è probabilmente rappresentativa della popolazione adolescente obesa: maggioranza di femmine, scarsa rappresentazione di alcuni gruppi etnici, pochi pazienti affetti da DM tipo 2, inoltre solo un paziente era in sovrappeso.

Tipo di intervento: la semaglutide è stata approvata per uso nell'adulto dall'EMA a partire da 01/2022; il suo utilizzo sotto i 18 anni di età è al momento off-label. In Italia l'uso della

semaglutide non è attualmente autorizzato per il trattamento dell'obesità. L'obesità è un serio problema che affligge un numero crescente di bambini e adolescenti; ad oggi la maggior parte degli interventi dà risultati scarsi e poco persistenti: c'è l'urgente necessità di nuove strategie terapeutiche che permettano di dare risposte e soluzioni efficaci a questa ampia fetta di popolazione, per ridurre le comorbidità e migliorarne la qualità di vita fisica e mentale. Rimane il problema dell'elevato costo di questi farmaci (liraglutide = 1.600 - 2.500 dollari/anno e semaglutide = 2.500 dollari/anno) e della necessità dell'utilizzo per lunghi periodi di tempo (quoad vitam?).

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. STEP 1 Study Group, Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, 2021;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
2. O' Connor EA, Evans CV, Burda BU et al. Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents. *JAMA* 2017;317(23):2427-2444. doi:10.1001/jama.2017.0332
3. P M Ryan, Seltzer S, Hayward NE et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J. Pediatrics* 2021;236:137-147.e13. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.009
4. Armstrong, SC, Bolling, CF, Michalsky, MP, et al. Pediatric metabolic and bariatric surgery: evidence, barriers, and best practices. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20193223. doi: 10.1542/peds.2019-3223.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Miano:

Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Ines L'Erario, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.

Box

La **semaglutide** è un analogo sintetico del GLP-1 (glucagon-like peptide 1), un ormone capace di indurre la perdita di peso tramite la riduzione dell'appetito: aumenta la secrezione di insulina e inibisce quella del glucagone con conseguente calo della glicemia, riduzione dell'appetito e rallentamento dello svuotamento gastrico, con conseguente minore apporto calorico e perdita di peso.