

EFFICACIA E SICUREZZA DI NALTREXONE/ BUPROPIONE + INCRETINE NEL DM2

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

L'obesità e il sovrappeso sono molto diffusi tra i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2) e le linee guida raccomandano il calo ponderale e il mantenimento del peso per l'ottimizzazione del controllo glicemico (1).

Nell'ultimo decennio le strategie di trattamento del DM2 si sono modificate, con un crescente utilizzo dei farmaci che agiscono attraverso la via incretinica: inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4i, con effetto neutro sul peso) e agonisti del recettore del GLP1 (GLP1-RA, che possono indurre calo ponderale).

La combinazione naltrexone + bupropione a rilascio prolungato (NB) è approvata in Italia, in aggiunta a dieta ipocalorica e aumentata attività fisica, per la gestione del peso negli adulti (≥ 18 anni) con indice di massa corporea (BMI) iniziale ≥ 30 kg/m² (obesi) oppure con BMI ≥ 27 kg/m² (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es. DM2, dislipidemia o ipertensione controllata) (2).

Nel 2013 era stato pubblicato uno studio che valutava l'effetto del NB nei soggetti affetti da DM2 (3), ma nessuno dei partecipanti era trattato con incretinici, all'epoca ancora poco utilizzati. Non erano quindi noti finora gli effetti, in termini di efficacia e sicurezza, dell'utilizzo di NB nei pazienti con DM2 in terapia con farmaci incretinici.

LO STUDIO (4)

Disegno: analisi *post-hoc* dello studio LIGHT (prospettico randomizzato *vs placebo*, 5) di sicurezza cardiovascolare (CV) di NB, interrotto in anticipo nel febbraio 2015 per la divulgazione prematura, da parte dell'azienda farmaceutica, di dati provvisori riservati.

Obiettivo: valutare gli effetti dell'associazione di NB con gli agenti incretinici (DPP-4i e GLP-1RA) per 52 settimane.

Popolazione: 1317 pazienti (55.1% donne, 85% caucasici, età media 60.7 ± 7.0 anni), tutti affetti da DM2 (in trattamento con farmaci incretinici) e obesità o sovrappeso (peso medio 107 ± 19.4 kg, BMI medio 37.5 ± 5.35 kg/m², che nei 3 mesi precedenti l'arruolamento avevano presentato calo ponderale $< 3\%$). Tutti i soggetti partecipavano a un programma di gestione del peso, con sessioni di consulenza della durata di circa 30 minuti in gruppi chiusi tramite *web* o telefono. Per questa analisi, in ogni braccio i pazienti sono stati divisi in due gruppi, a seconda dell'uso di DPP-4i oppure di GLP-1RA:

- NB + DPP-4i (n = 345);
- NB + GLP-1RA (n = 339);
- *placebo* + DPP-4i (n = 317);
- *placebo* + GLP-1RA (n = 316).

Risultati

Alla 16^a settimana i *responder* (calo ponderale $> 5\%$) erano 325 (24.6% della popolazione totale), di cui:

- 260 (80.0%) nel braccio NB;
- 65 (20.0%) nel braccio *placebo*;

I pazienti che terminavano lo studio (52^a settimana) erano 548 (41.6%), di cui:

- 353 (64.4%) nel braccio NB;
- 195 (35.6%) nel braccio *placebo*;

Entrambi i gruppi del braccio NB risultavano associati a riduzione percentuale di peso significativamente maggiore a 52 settimane rispetto a *placebo*:

- DPP-4i -5.5% per NB vs -0.9% per *placebo* (differenza -4.6%, IC 95% da -5.84 a -3.37, $p < 0.0001$);
- GLP-1RA -4.9% per NB vs +0.3% per *placebo* (differenza -5.2%, IC 95% da -6.51 a -3.97, $p < 0.0001$).



Maria Carpentieri (dott.mcarpentieri@gmail.com)

Commissione Obesità e Metabolismo (comeame@libero.it)

Marco Chianelli (coordinatore) (marcochianelli@libero.it)

Marina Armellini, Carla Micaela Cuttica, Alessandra Fusco, Simonetta Marucci, Fabrizio Muratori,

Marco Raffaelli, Marcello Sciaraffia

Calo ponderale				
	Settimana 26		Settimana 52	
	> 5%	> 10%	> 5%	> 10%
NB + DPP-4i	62.8%	16.1%	64.2%	20.2%
NB + GLP-1RA	62.3%	14.7%	53.3%	16.7%
Placebo + DPP-4i	22.8%	4.9%	25.0%	5.4%
Placebo + GLP-1RA	24.8%	6.6%	23.4%	6.9%

Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi attivi (NB + DPP-4i vs NB + GLP-1RA), né tra i due gruppi *placebo* (+DPP-4i vs +GLP-1RA).

Eventi avversi: nel gruppo NB è stato riscontrato un maggior numero di eventi gravi: rispettivamente, 13.3% e 12.4% nei gruppi NB + DPP-4i e NB + GLP-1RA vs 9.1% e 11.1% nei gruppi *placebo* + DPP-4i e *placebo* + GLP-1RA. Per "evento avverso grave" si intende (direttiva 2001/20/CE art. 2) "qualsiasi evento che ha esito fatale, mette in pericolo di vita il soggetto, richiede un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un'inabilità o un'incapacità grave o prolungata, è un'anomalia congenita o un difetto alla nascita."

Relativamente ai dati di sicurezza CV, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due bracci NB e PL.

Nel braccio di trattamento con NB sono stati rilevati più frequentemente nausea ed episodi di angina instabile.

Eventi avversi				
	NB + DPP-4i	NB + GLP-1RA	Placebo + DPP-4i	Placebo + GLP-1RA
Nausea	7.0%	9.4%	0.6%	-
Vomito	1.4%	2.9%	-	-
Stipsi	2.0%	2.1%	-	-
Tremori	1.1%	2.4%	-	-
Angina instabile	1.2%	2.4%	0.3%	0.6%

CONCLUSIONI

Quest'analisi offre importanti informazioni relativamente all'utilizzo di NB con DPP-4i o con GLP-1RA.

Lo studio ha sicuramente dei **limiti**, poiché non vengono valutati aspetti a mio giudizio rilevanti: ad esempio, non è noto da quanto tempo i pazienti fossero già in terapia incretinica, né quale fosse il compenso glicometabolico e il rischio CV individuale. I dati suggeriscono, tuttavia, che l'aggiunta di NB nei pazienti con DM2 in trattamento con un farmaco incretinico e affetti da sovrappeso/obesità sia efficace per la perdita di peso, con un profilo di sicurezza accettabile. È rilevante notare che nel confronto tra i pazienti trattati con GLP-1RA e quelli trattati con DPP-4i non sia stata riscontrata alcuna differenza nella variazione di peso all'interno dello stesso braccio di trattamento (NB o *placebo*).

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* [2022, 45 suppl 1: S113-24](#).
2. Commissione farmaci AME. Modifica della scheda tecnica di Mysimba. AME NEWS [n 25/2022](#).
3. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2013, 36: 4022-9](#).
4. Wharton S, Yin P, Burrows M, et al. Extended-release naltrexone/bupropion is safe and effective among subjects with type 2 diabetes already taking incretin agents: a post-hoc analysis of the LIGHT trial. *Int J Obes (Lond)* [2021, 45: 1687-95](#).
5. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* [2016, 315: 990-1004](#).