

Capo-Redattore: Chiara Sabbadin
Redattori: Silvia Briganti, Simona Censi, Carmela Coccaro, Sara De Vincentis, Rita Indirli, Pina Lardo, Alessandro Mondin, Lara Naletto, Valerio Renzelli
 Tutto il materiale è copyright AME ad uso esclusivo dei soci. È proibito qualsiasi altro utilizzo se non previa autorizzazione scritta

TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ: TITOLAZIONE DI SEMAGLUTIDE NELLA VITA REALE

Coordinatori
 Renato Cozzi & Patrizia Del Monte
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

Semaglutide (Wegovy®) è stata approvata per il trattamento dell'obesità da FDA (USA) nel luglio 2021 (e successivamente nel gennaio 2022 da EMA e nel marzo 2022 da AIFA) a seguito della dimostrata evidenza di un calo ponderale medio del 13% rispetto al *placebo* (1-5). Più recentemente è stato dimostrato come semaglutide riduca del 20% il rischio di eventi cardio-vascolari (CV) in pazienti con sovrappeso e obesità con anamnesi positiva per patologia CV (6).

I vari studi clinici sull'utilizzo di semaglutide per il calo del peso consigliano una titolazione mensile della dose, partendo da un dosaggio di 0.25 mg/settimana per arrivare a 2.4 mg/settimana.

IL DANISH COHORT STUDY (7)

Scopo dello studio: valutare nella *real life* le caratteristiche della popolazione che utilizza semaglutide per la terapia dell'obesità e il reale schema di titolazione seguito dai pazienti.

Disegno e setting: studio di coorte basato sulla popolazione danese.

Popolazione: 110 748 pazienti che hanno iniziato terapia con Wegovy (farmaco acquistato e solo in parte rimborsato da assicurazioni private) dal 12 dicembre 2022 al 31 dicembre 2023, osservati fino al 30 aprile 2024.

Risultati

Prescrizioni:

- numero totale: 773 708;
- effettuate dai medici di medicina generale: 86%;
- numero medio per paziente: 8 (IQI 5-10);
- tempo medio tra le prescrizioni: 28 giorni.

Caratteristiche della popolazione a inizio trattamento:

- sesso: 70% donne;
- età: 49 anni (IQI 40-57);
- presenza di comorbidità correlate all'obesità: ipertensione arteriosa 30%, dislipidemia 17%, artrosi 17%, patologia aterosclerotica CV 7.7%; assenza di comorbidità: 27%;
- pregresso utilizzo di GLP-1 RA per favorire il calo ponderale: 20% (liraglutide 11%, semaglutide 1 mg *off-label* 10%);
- dosaggio di Hb glicata nell'anno precedente l'inizio della terapia: eseguito nel 76% (risultato compatibile con pre-diabete 24%, diagnosi di diabete 4%).

Caratteristiche delle prescrizioni:

- schema di titolazione della dose: tabella;

Schema di titolazione della dose di semaglutide (nel sottogruppo di 62 824 pazienti che avevano iniziato la terapia prima del 31 maggio 2023 e che quindi avevano almeno 11 mesi di osservazione)										
Dose (mg)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
0.25	82%	8.9%	3.3%	2%	1.4%	1.2%	1.1%	1.1%	1.1%	1.1%
0.5	5.7%	68%	23%	13%	9.2%	9.2%	6.1%	6.3%	4.9%	4.6%
1	7.8%	11%	60%	48%	44%	41%	38%	36%	34%	33%
1.7	3.7%	4.3%	6.6%	26%	25%	27%	28%	29%	29%	29%
2.4	0.8%	1.4%	2.4%	4.1%	14%	18%	21%	23%	24%	26%
Interruzione		5.7%	5.7%	6.6%	6.5%	6.6%	6.3%	6.2%	6%	6.4%



Giulia Galli (giulia2.galli@uslnordovest.toscana.it) & Commissione AME Obesità
comeame@libero.it

Marco Chianelli (Coordinatore)
 Marina Armellini, Dario Belgrado, Silvia Briganti, Isabella Buffardi, Maria Carpentieri, Ilenia Coluzzi,
 Carla Micaela Cuttica, Beatrice Fazzalari, Elena Gianetti, Marco Grasso, Luisa Lener, Simonetta
 Marucci, Fabrizio Muratori, Anna Nelva, Maria Chantal Ponziani, Marco Raffaelli, Marcello Sciaraffia,
 Fulvio Sileo, Francesco Tassone, Ludovica Verde

- il 10% ha effettuato uno schema di titolazione mensile come suggerito dagli studi clinici;
- solo il 29% raggiungeva la dose di 1.7 mg e solo il 26% raggiungeva almeno una prescrizione di 2.4 mg;
- dalla terza prescrizione la dose più utilizzata è risultata quella da 1 mg;
- ad ogni prescrizione alcuni pazienti (percentuali non esplicitate) scalavano la dose;
- il tasso di abbandono è risultato stabile, intorno al 6% ad ogni nuova prescrizione.

Conclusioni

I pazienti inclusi nel registro nazionale danese presentano caratteristiche demografiche (età e distribuzione di genere) comparabili a quelle dei partecipanti agli studi clinici registrativi su semaglutide. Tuttavia, mostrano un minor grado di comorbidità e seguono meno frequentemente i protocolli di titolazione della dose adottati negli studi registrativi.

L'impiego di un registro nazionale consente di ottenere una visione più realistica dell'utilizzo di semaglutide nel contesto clinico quotidiano, riducendo i potenziali *bias* di selezione. In particolare, emerge il ruolo attivo del medico di medicina generale nella gestione dell'obesità in Danimarca. L'indicatore del rinnovo della prescrizione, sebbene utile, rappresenta solo una misura indiretta dell'aderenza terapeutica e costituisce una limitazione dello studio.

È ben documentato che l'efficacia sul calo ponderale e la frequenza degli effetti avversi aumentano proporzionalmente alla dose di semaglutide. Nel contesto reale, l'utilizzo di dosaggi inferiori a quelli raccomandati potrebbe riflettere la presenza di effetti collaterali, sebbene questo studio mostri che quasi il 6% dei pazienti ha interrotto il trattamento già dopo la prima somministrazione da 0.25 mg. Questo dato contrasta con quanto osservato negli studi clinici, dove l'interruzione per eventi avversi si è attestata al 6–7% dopo 68 settimane di terapia. Tali discrepanze suggeriscono che nella pratica clinica l'intensificazione terapeutica possa essere condizionata da ulteriori fattori, come il costo crescente del farmaco all'aumentare della dose o il raggiungimento dell'obiettivo di calo ponderale con dosi più basse.

La mancanza di dati antropometrici rappresenta una criticità rilevante, impedendo la valutazione dell'efficacia del trattamento e la verifica dell'aderenza alle linee guida. L'impiego di dosi subottimali nel mondo reale potrebbe tradursi in una riduzione dell'efficacia terapeutica, con conseguenti benefici per la salute più limitati rispetto a quelli attesi sulla base delle evidenze cliniche.

BIBLIOGRAFIA

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: 989–1002](#).
2. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al; STEP 2 study group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [2021, 397: 971–84](#).
3. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al; STEP3 investigators. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* [2021, 325: 1403–13](#).
4. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al; STEP 4 investigators. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* [2021, 325: 1414–25](#).
5. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al; STEP 5 study group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* [2022, 28: 2083–91](#).
6. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT trial investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* [2023, 389: 2221–32](#).
7. Ladebo L, Ernst MT, Mailhac A, et al. Real-world use of semaglutide for weight management: patient characteristics and dose titration - A Danish cohort study. *Diabetes Care* [2024, 47: 1834–7](#).