



## Perplessità sull'uso di orlistat come OTC

**Data** 15 settembre 2008  
**Categoria** metabolismo

La possibilità di assumere orlistat senza prescrizione medica non sembra in grado di determinare particolari benefici per la salute. Benché orlistat sembri innocuo, dispensarlo senza prescrizione medica potrebbe causare effetti collaterali insidiosi.

Orlistat è un farmaco approvato per l'uso clinico in Italia, in associazione ad una dieta moderatamente ipocalorica, per il trattamento di pazienti obesi con indice di massa corporea (BMI) = 30 kg/m<sup>2</sup> o di pazienti in sovrappeso (BMI = 28 kg/m<sup>2</sup>) con fattori di rischio associati. Orlistat inibisce le lipasi intestinali responsabili dell'idrolisi dei trigliceridi assunti con la dieta e riduce l'assorbimento di lipidi, determinando alla dose standard (120 mg/3 volte/die) una riduzione di peso di almeno il 10% dai valori basali.

Orlistat è stato oggetto di valutazione da parte di diversi autori in articoli comparsi nella letteratura più recente. Questo in seguito ad un provvedimento della FDA, attuato nel 2006, che ha approvato il farmaco nella dose da 60 mg per l'uso over the counter (OTC), a fronte di un'apprezzabile efficacia ed in virtù di un buon profilo di sicurezza.

L'EMA sta attualmente valutando la possibilità di adottare lo stesso provvedimento in Europa.

Filippatos e collaboratori<sup>1</sup> hanno recentemente realizzato una revisione degli articoli pubblicati fino a Febbraio 2007 utilizzando MEDLINE per ridefinire il profilo di tollerabilità (reazioni avverse e interazioni) associate all'uso di orlistat. Sono stati selezionati case report, revisioni e i principali studi clinici randomizzati condotti su orlistat.

L'uso di orlistat è stato associato a diversi effetti gastrointestinali di intensità da lieve a moderata, quali steatorrea, diarrea, dolore addominale, perdite fecali intermittenti. Sono stati descritti rari casi di danno epatico grave (colecistiti, epatite colostatica e insufficienza epatica subacuta), mentre effetti benefici del farmaco sono stati osservati nelle steatosi epatiche di origine non alcolica. Il calo ponderale prodotto dal trattamento con orlistat sembra avere effetti positivi sulla pressione arteriosa e non sono state rilevate alterazioni del bilancio di calcio, fosforo, magnesio, ferro, rame e zinco né di marcatori ossei. Appare interessante il fatto che orlistat sia stato associato a rari casi di danno renale acuto, probabilmente mediato dal malassorbimento dei grassi operato dal farmaco, che determina la formazione di "saponi" di calcio nell'intestino. Di conseguenza, si osserva un aumento dell'assorbimento di ossalati liberi a livello del colon con lo sviluppo di iperossaluria enterica, con possibile litiasi renale. Sono stati osservati, infine, effetti positivi di orlistat sul metabolismo dei carboidrati e nessuna evidenza di rischio di cancro.

Orlistat può interferire con l'assorbimento di molti farmaci (amiodarone, ciclosporina, tiroxina e vitamine liposolubili – A, D, E e betacarotene) con alterazione della loro biodisponibilità e possibile perdita di efficacia.

È stato descritto un caso di aumento dell'INR determinato da una interazione orlistat-warfarin: orlistat potrebbe ridurre l'assorbimento di vitamina K rendendo necessaria una riduzione della dose di warfarin.

È importante sottolineare che, nel corso dei principali studi clinici, è stato rilevato un elevato tasso di drop out dalla terapia, causato probabilmente dalla difficoltà per i pazienti di seguire la dieta ipocalorica associata al trattamento o da problemi di tollerabilità nei confronti del farmaco. In ogni caso, l'elevato drop out limita notevolmente le conoscenze disponibili su eventuali effetti avversi rilevanti che possono svilupparsi in seguito a trattamenti prolungati.

Nella metanalisi realizzata da Rucker e collaboratori<sup>2</sup> si è cercato di quantificare l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine di farmaci antiobesità (orlistat, sibutramina, rimonabant). Mediante una ricerca in letteratura nel periodo Dicembre 2002 – Dicembre 2006, senza restrizioni di lingua, utilizzando MEDLINE, Embase e il registro Cochrane, sono stati selezionati studi randomizzati, controllati versus placebo, in doppio cieco, della durata di almeno 1 anno, che avessero valutato (analisi ITT) gli effetti di questi farmaci su peso, fattori di rischio cardiovascolare, morbilità e mortalità cardiovascolare e mortalità totale in pazienti obesi o sovrappeso (età >18 anni). L'eterogeneità degli studi è stata verificata mediante test statistici appropriati.

Sono stati selezionati 30 studi, 16 per orlistat (n = 10631), 10 per sibutramina\* (n = 2623) e 4 per rimonabant\* (n=6635). Ventisette di questi studi erano sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche produttrici.

In confronto a placebo, orlistat (60 mg 3 volte/die in 1 studio, 120 mg 3 volte/die in 15 studi) ha determinato una riduzione di peso pari a 2.9 kg (95%CI: 2.5-3.2; 15 studi).

Nei 4 studi che prevedevano un controllo del mantenimento del peso al secondo anno, i pazienti che avevano ricevuto orlistat o placebo presentavano un "riguadagno" di peso simile.

In uno studio della durata di 4 anni, orlistat ha ridotto l'incidenza di diabete di tipo 2 dal 9.0% al 6.2% (hazard ratio 0.63; 95%CI 0.46-0.86). Orlistat ha ridotto significativamente la circonferenza della vita, l'indice di massa corporea, la pressione sistolica e diastolica, la concentrazione di glucosio e di emoglobina glicosilata in pazienti diabetici, di colesterolo totale, di colesterolo-LDL e colesterolo-HDL. Non è stata osservata una differenza significativa tra orlistat e placebo nel ridurre la concentrazione dei trigliceridi né nella capacità di modificare il punteggio del rischio cardiovascolare sulla scala Framingham.

I pazienti in trattamento con orlistat sviluppavano più facilmente disturbi gastrointestinali (frequenza 15-30% degli esposti) ed avevano una maggiore probabilità di abbandonare la terapia a causa di questi eventi rispetto a placebo.

In conclusione, la perdita di peso osservata con orlistat ed altri farmaci anti-obesità appare modesta, inferiore all'obiettivo, sottratto dell'effetto placebo, stabilito dalle linee guida come riduzione del peso del 5-10% dai valori iniziali. Molti pazienti rimangono obesi o sovrappeso a prescindere dal trattamento.

La capacità di questi farmaci di modificare il rischio cardiovascolare appare modesta. Lo studio di end point quali morbilità e mortalità è essenziale per definire il profilo rischio-beneficio dei trattamenti poiché il miglioramento di parametri che rappresentano end point surrogate, quali il peso corporeo, potrebbero non necessariamente associarsi al



miglioramento di parametri clinici più rilevanti.

La rilevanza clinica della riduzione di incidenza di diabete, osservata con orlistat, è incerta. Studi ulteriori sono necessari per determinare se esiste un reale effetto preventivo di orlistat, che non sia attribuibile ad un mascheramento della patologia o alla capacità di ritardarne semplicemente l'insorgenza.

Nessun farmaco antiobesità ha dimostrato una particolare superiorità di efficacia rispetto agli altri. Fattori, quali preferenza dei pazienti, costo e disponibilità dei trattamenti, dovrebbero guidare la prescrizione.

## Fonti

- 1) Drug Saf 2008; 31: 53-65
- 2) BMJ 2007; 335: 1194-9
- 3) BMJ; 335: 1163-4

## Commento

I risultati di questa metanalisi sono stati commentati da un editoriale di Gareth Williams<sup>3</sup> che esprime grosse riserve sull'impiego di orlistat 60 mg come OTC. È probabile, infatti, che molti pazienti non traggano beneficio dal trattamento. Infatti, gli studi clinici impiegano il farmaco in un contesto ideale, nel quale i partecipanti sono molto motivati e sostenuti dallo staff clinico, che migliora la loro attenzione ad un corretto stile di vita. Inoltre, la superiorità di orlistat rispetto a placebo è molto piccola e varia da 2 a 5 kg persi in 1 anno e si riduce a 2,7 kg dopo 4 anni. Nel mondo reale il farmaco potrebbe non produrre questi risultati, poiché è prevedibile che molti pazienti non perseverino con la terapia abbastanza a lungo da osservare dei benefici. Purtroppo, i soggetti obesi hanno aspettative grandi e tristemente irreali nei confronti dei farmaci anti-obesità (vorrebbero ridotto il loro peso del 25% in un anno). Il risultato del tradimento di queste aspettative è già evidente nell'elevato drop-out (40%) che si osserva negli studi clinici controllati.

Per questo e altri motivi –sostiene Williams nell'editoriale- la possibilità di assumere orlistat senza prescrizione medica non sembra in grado di determinare particolari benefici per la salute. Benché orlistat sembri innocuo, dispensarlo senza prescrizione medica potrebbe causare effetti collaterali insidiosi. L'obesità è una sentenza per la vita. In alcuni casi si può ottenere una remissione dalla malattia grazie ad un corretto comportamento, ma questo richiede al paziente di resistere a forze commerciali e sociali molto persistenti e di cambiare radicalmente lo stile di vita. Dispensare farmaci anti-obesità come OTC potrebbe semplicemente perpetrare il mito che l'obesità possa essere superata semplicemente inghiottendo una pillola e minare gli sforzi atti a promuovere una vita salutare.

I pazienti che sceglieranno di assumere orlistat come OTC dovrebbero aver presente che il trattamento determinerà una riduzione giornaliera di circa 100 Kcal, equivalenti a lasciare poche patatine fritte nel piatto o a mangiare una mela invece di un gelato o camminare per 20 minuti. Mangiare meno e fare più esercizio rimane il cardine del trattamento dell'obesità. E' necessario riflettere sul danno che potrebbe derivare dal minare questa strategia cruciale.

\* Sibutramina e rimonabant (non ancora in commercio in Italia) non vengono commentati in dettaglio in questa sede. Le conclusioni della metanalisi, comunque, hanno evidenziato che la sibutramina riduce la concentrazione di colesterolo-HDL e trigliceridi, ma aumenta la pressione e la frequenza cardiaca. Rimonabant migliora la concentrazione di colesterolo-HDL e trigliceridi, la pressione arteriosa ed il controllo glicemico in pazienti diabetici ma aumenta il rischio di disturbi del tono dell'umore

## Dottor Marco Tuccori

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)[/url]