



LA TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 2: APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Il presente lavoro è un'estrapolazione dell'articolo pubblicato a cura di **Edoardo Mannucci**, M.D. Director, Diabetes Agency Careggi teaching hospital, Florence, Italy e **Giorgio L. Colombo**, M.S. University of Pavia, Dept. of Drug Sciences, School of Pharmacy, Italy Scientific Director, S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milan, Italy precedentemente pubblicato sulla rivista Italian Health Policy Brief Anno II - Numero Speciale Marzo 2012

La prevalenza e l'incidenza del diabete di tipo 2 stanno rapidamente aumentando a livello globale, quale effetto dell'invecchiamento delle popolazioni, della modificazione delle abitudini alimentari e della sedentarietà.

Le stime di prevalenza effettuate in singole regioni o provincie italiane più recenti indicano che, nel nostro Paese, circa il 5-6% della popolazione adulta è affetta da diabete.

Questa proporzione è, con ogni evidenza, destinata ad aumentare nel tempo. L'obiettivo ultimo della terapia è la prevenzione delle complicanze e non il semplice controllo della glicemia.

Il diabete di tipo 2 colpisce una proporzione crescente della popolazione (attualmente, oltre il 5%) e comporta una spesa sanitaria di oltre 3000 Euro per persona, in larga parte dovuta a ricoveri ospedalieri. Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono numerose, ma la maggior parte delle prescrizioni si concentra sulle classi di farmaci più consolidate (metformina, sulfaniluree ed insulina), con forti disomogeneità tra una Regione e l'altra. Le evidenze più recenti mostrano che altre classi di farmaci, attualmente meno utilizzate (come tiazolidinedioni, inibitori della DPP4 e agonisti del GLP1), hanno vantaggi terapeutici nei confronti di alcuni dei farmaci tradizionali (in particolare, delle sulfaniluree), soprattutto quando si considerino gli esiti più rilevanti (malattie cardiovascolari). Considerando che la maggior parte della spesa è generata dalla cura delle complicanze, e non dal trattamento farmacologico del diabete, una cura più aggiornata dell'iperglicemia, che preveda un impegno maggiore di altri farmaci in categorie selezionate di pazienti, si tradurrebbe in un effettivo risparmio, oltre che in un miglioramento dello stato di salute della popolazione. In questa ottica, sarebbe opportuno rimuovere i molti ostacoli (culturali, oltre che normativi) che si oppongono alla diffusione delle terapie più recenti; al tempo stesso, bisogna evitare di lasciare alle aziende farmaceutiche il compito di identificare le categorie di pazienti da avviare alle nuove terapie. Per questi motivi, è raccomandabile istituire apposite commissioni tecniche per la valutazione e l'aggiornamento delle evidenze, approntando appositi programmi di aggiornamento e formazione per

LA TERAPIA FARMACOLOGICA: LE OPZIONI DISPONIBILI

Le linee guida delle principali Società Scientifiche raccomandano, quale terapia di prima istanza, l'uso della metformina – un farmaco efficace, sicuro, ben tollerato ed assai poco costoso, essendo ormai scaduto il brevetto da molti anni. La maggioranza dei pazienti, però, non riesce a raggiungere un controllo adeguato con la sola metformina ed è quindi costretta ad aggiungere un secondo ed eventualmente un terzo farmaco. Attualmente, le due terapie più utilizzate dopo la metformina sono le sulfaniluree e l'insulina. L'insulina, che è sicuramente il farmaco più efficace in assoluto per la riduzione della glicemia, deve essere somministrata per via iniettiva, necessita di una istruzione complessa per il paziente ed è gravata da effetti collaterali rilevanti – in particolare, l'ipoglicemia e l'aumento di peso. Per questi motivi, essa viene riservata ai casi con marcata iperglicemia, oppure a coloro che non ottengono risultati con due o tre farmaci orali. Le sulfaniluree, che stimolano la secrezione di insulina, sono meno efficaci ma meglio tollerate dell'insulina; anch'esse, però, provocano aumento di peso e determinare ipoglicemia. Nel corso degli anni, si sono aggiunte varie ulteriori opzioni terapeutiche. Queste comprendono, al momento attuale:

- **Acarbose.** E' un farmaco che rallenta l'assorbimento dei carboidrati, riducendo la glicemia post-prandiale. Ha un'efficacia limitata ed è gravato da frequenti effetti collaterali gastrointestinali (soprattutto meteorismo).
- **Repaglinide.** E' uno stimolatore della secrezione di insulina simile alle sulfaniluree, con una cinetica più breve; ha quindi maggior efficacia sulla glicemia post-prandiale e minore efficacia sulla glicemia a digiuno, con un profilo di sicurezza e tollerabilità analogo alle sulfaniluree.
- **Pioglitazone.** E' un farmaco insulino-sensibilizzante, appartenente alla classe dei tiazolidinedioni; rispetto alle sulfaniluree, ha una maggiore efficacia sulla glicemia a medio termine, in quanto maggiormente capace di preservare nel tempo la funzione beta-cellulare e la capacità di secernere insulina. Non determina ipoglicemia, mentre può provocare ritenzione idrica ed aumento di peso.
- **Agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1).** Si tratta di agonisti a lunga durata d'azione del recettore del GLP-1, un ormone gastrointestinale capace di stimolare la secrezione di insulina in condizione di iperglicemia. Somministrati per via sottocutanea 1 o 2 volte al giorno, sono molto efficaci sulla glicemia e provocano anche calo ponderale. Non provocano ipoglicemia. Hanno lo svantaggio di indurre nausea e talora vomito in una proporzione abbastanza elevata di pazienti.
- **Inibitori della DPP4 (dipeptidil peptidasi 4).** Questi farmaci inibiscono l'enzima (la DPP4) che degrada il GLP-1 di origine endogena, aumentandone le concentrazioni circolanti e sfruttandone le proprietà terapeutiche. Somministrati oralmente, sono meno efficaci degli agonisti del recettore del GLP-1 e non fanno perdere peso, ma non provocano neppure nausea. Nonostante la disponibilità di molte nuove terapie, in Italia la grande maggioranza dei pazienti continua ad essere trattata con metformina, sulfaniluree ed insulina. I risultati non sono del tutto soddisfacenti, considerando che la proporzione di coloro che non raggiungono i target terapeutici desiderati è ancora decisamente elevata.

i medici coinvolti nella cura del diabete; questi ultimi dovrebbero essere sensibilizzati sul fatto che l'obiettivo ultimo della terapia è la prevenzione delle complicanze e non il semplice controllo della glicemia, e che le terapie non farmacologiche sono un supporto fondamentale al proposito. Nella gestione clinica del diabete, i programmi di coordinamento tra Medicina Generale e Servizi Specialistici meritano di essere implementati ed ampliati ulteriormente, magari legando le incentivazioni economiche connesse al raggiungimento di obiettivi terapeutici oltre che al contenimento immediato della spesa. Si dovrebbero inoltre promuovere studi osservazionali sull'utilizzo dei farmaci, utilizzando le banche dati amministrative disponibili, per mantenere un controllo maggiore sul sistema. Infine, si dovrebbe uniformare maggiormente l'accesso alle varie terapie sul territorio nazionale, magari privilegiando, per i nuovi farmaci, sistemi di rimborso "mirato" a specifiche categorie di pazienti (tramite note) rispetto all'adozione di piani terapeutici ad esclusiva prescrizione specialistica.

Mill&Joy

Integratore alimentare
a base di lattasi

**Migliora la digestione
del lattosio in caso di intolleranza**



*Assumere prima
dei pasti*

*Aroma neutro:
non altera i sapori*



*Disponibile anche nel pratico
astuccio da 20 compresse masticabili*



Da oggi queste confezioni offrono dei contenuti
extra in **REALTÀ AUMENTATA** per i tuoi clienti

Scarica la app **YOURTEVA** e inquadra la confezione
Disponibile gratuitamente su



Ogni giorno aiutiamo le persone a sentirsi meglio

TEVA
www.tevalab.it

IL CARICO ECONOMICO

La patologia diabetica è molto costosa perché nel corso del tempo tende a sviluppare complicanze che necessitano di quantitativi crescenti di risorse, che incidono pesantemente sulla spesa sanitaria. [4] Nel 1998 è stato realizzato lo studio Code-2 (Cost of Diabetes in Europe-type 2), nato dall'esigenza di otto Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Svezia) di stimare i costi della gestione dei pazienti diabetici di tipo 2, le complicanze e la qualità di vita del paziente [5]. I risultati hanno evidenziato che, mediamente, il soggetto diabetico assorbe risorse sanitarie per quasi 3.000 euro all'anno. Più della metà (59,8%) del valore delle risorse risultava destinato ai ricoveri ospedalieri, il 18,5% all'assistenza ambulatoriale e il 21,7% alle terapie farmacologiche. Il costo complessivo per la cura delle complicanze superava largamente quello del trattamento del diabete isolato. La presenza di una o più complicanze aumentava il costo medio per paziente diabetico di oltre due volte. La popolazione diabetica assorbe il 6,65% dell'intera spesa sanitaria nazionale, pubblica e privata. Il costo medio per l'assistenza al diabetico era più del doppio (221%) della spesa sanitaria media pro-capite. Di recente l'ASL di Brescia [6] ha monitorato gli indicatori organizzativi, economici e di salute con particolare riferimento alla popolazione diabetica. In questo lavoro è emerso che nella popolazione diabetica complessiva, il costo medio del paziente diabetico pro capite è pari a € 2.839 ma, se il soggetto è affetto dalla patologia nella sola forma isolata e senza altri fattori di rischio, tale costo diminuisce a € 892, cioè a circa un terzo. La presenza di un fattore di rischio aggiuntivo come la dislipidemia aumenta il costo del 50%, soprattutto a causa di un maggiore utilizzo di farmaci (Tabella 1). La copatologia più frequente è rappresentata dalla cardiovascolopatia, che fa raddoppiare la spesa pro capite portandola a € 1.788. La combinazione di una cardiovascolopatia con un rischio quale la dislipidemia triplica il costo sostenuto per il malato mostrando quindi che l'aumento delle copatologie e dei fattori di rischio ha un effetto quasi esponenziale sulla spesa. Il costo infatti aumenta progressivamente, arrivando per esempio fino a € 6.365 con la combinazione di quattro patologie.

Tabella 2. Farmaci antidiabetici: spesa totale 2010 A-SSN e DDD (Fonte: OSMED, 2011)

Gruppo	Sottogruppo	Spesa totale (in milioni)	% su spesa classe A-SSN	DDD totali (in milioni)
Antidiabetici	Insuline e analoghi	306,5	2,4	230,2
	Altri ipoglicemizzanti orali	93,4	0,7	432,2
	Metformina	75,2	0,6	324,8
	Glitazoni da soli o in associazione	51,6	0,4	27,8
	Repaglinide	42,1	0,3	72,6
	Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	17,3	0,1	4,5

L'ATTEGGIAMENTO RISPETTO AI FARMACI: I LIMITI DELLA REALTÀ ATTUALE

La maggior parte dei dati disponibili sull'efficacia delle terapie per il diabete riguarda il controllo glicemico a breve/medio termine. Tipicamente, i trial registrativi per i farmaci indicati nel diabete di tipo 2 hanno una durata di 6-12 mesi. Questa finestra temporale non sembra essere la più adeguata per verificare l'efficacia a lungo termine delle terapie. Infatti, alcuni farmaci (ad esempio le sulfaniluree), pur essendo molto efficaci a breve-medio termine, si associano ad un deterioramento del controllo glicemico prolungando l'osservazione. I tiazolidinedioni, che nei primi mesi di trattamento producono una riduzione della glicemia meno pronunciata rispetto alle sulfaniluree, sono in grado di proteggere maggiormente la capacità di produrre insulina a lungo termine; come conseguenza, con il passare degli anni, i tiazolidinedioni risultano più efficaci delle sulfaniluree [10, 11]. La metformina sembra avere un effetto intermedio tra le sulfaniluree e i tiazolidinedioni.

I farmaci più recenti, come gli inibitori della DPP4 e gli agonisti recettoriali del GLP-1, non dispongono ancora di sufficienti dati per una valutazione affidabile dell'efficacia a lungo termine. Dati sperimentali nei roditori mostrano che queste molecole sono in grado di proteggere le cellule beta (insulino-secerenti) pancreatiche, ma non è ancora chiaro se un simile effetto si verifica anche nell'uomo. Peraltro, lo scopo principale della terapia a lungo termine del diabete non è tanto il controllo della glicemia, quanto piuttosto la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari (retinopatia, nefropatia, cardiopatia ischemica e malattie cerebrovascolari). I trial disponibili mostrano che un controllo glicemico accurato è in grado di ridurre in maniera sostanziale l'incidenza di retino

patia e nefropatia ed ha effetti protettivi anche nei confronti degli eventi cardiovascolari maggiori [14]. Questo aspetto della terapia presenta inoltre conseguenze positive anche dal punto di vista economico, perché il controllo delle complicanze determina anche, come visto in precedenza, una riduzione del costo annuo del paziente diabetico, il cui driver è determinato dalla presenza o meno di una o più complicanze. Dai lavori di costo sociale proposti per il nostro contesto nazionale è emerso infatti che il 39% dei costi sanitari è generato dal trattamento delle complicanze diabetiche e solo il 29% è riferito a quelli per il trattamento diretto della patologia. In questa logica appare evidente perseguire una politica di prevenzione delle complicanze del diabete, essendo queste molto più onerose per la società rispetto a un adeguato trattamento in grado di garantire un controllo metabolico ottimale [5]. Peraltro, l'intensificazione del controllo glicemico comporta un aumento del rischio di ipoglicemie, tanto maggiore quanto più ci si avvicina alla glicemia normale; a loro volta, le ipoglicemie gravi si associano ad un aumento della mortalità cardiovascolare. Il rischio di ipoglicemia è, in larga misura, il fattore limitante nella terapia del diabete (Figura 1). Sulla base di queste considerazioni, i farmaci che inducono ipoglicemia (sulfaniluree, glinidi, insulina) potrebbero avere un profilo complessivo d'azione meno favorevole rispetto agli altri, almeno quando si cerchi un controllo glicemico molto accurato.

Nella Tabella 4 sono riassunti i principali aspetti di sicurezza delle varie classi di farmaci disponibili. Spesso, i medici tendono a pensare che i farmaci in uso da molto tempo siano stati studiati in maggior dettaglio; in realtà, per le molecole più vecchie trial disponibili sono spesso modesti, ed anche gli studi epidemiologici (oltretutto spesso gravati da limitazioni nei metodi) sono in numero limitato.

Paradossalmente, quindi, le informazioni sulla sicurezza sono assai più dettagliate

per i farmaci introdotti negli ultimi 15-20 anni. La diversità nelle conoscenze induce una distorsione nella percezione, per cui i farmaci "vecchi" sono ritenuti da molti più sicuri di quanto non siano in realtà.

Tabella 4. Problemi di sicurezza dei farmaci per il diabete di tipo 2

	Met	SU/Gli	Ins	Pio	DPP4	GLP1
Ipoglicemia	-	++	+++	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-
Ischemia cardiaca	-	+	-	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	+	++	-	-
Fratture	-	-	+	+	-	-
Pancreatiti	-	-	-	-	+	+
Tumori	-	-	++	-	?	?

Fonte: elaborazione Censis su dati Istat

RACCOMANDAZIONI DI POLICY

La terapia del diabete è ancora oggi in larga misura empirica. Nella scelta dei farmaci (dopo lo step iniziale rappresentato dalla metformina, ormai condivisa da tutti) i medici si affidano alle proprie sensazioni ed esperienze, che sono poco indicative degli effetti a lungo termine del trattamento. Una prima esigenza fondamentale è la maggiore diffusione, nella classe medica, dei risultati dei trial oggi disponibili. E' necessario che venga compiuto uno sforzo educativo mirato, in maniera da fornire ai prescrittori gli strumenti per scelte più razionali. E' infatti necessario che, nella scelta della terapia, gli attuali atteggiamenti empirici, basati su impressioni soggettive o, al massimo, su considerazioni fisiopatologiche, vengano sostituiti da approcci maggiormente basati sulle evidenze. D'altro canto, molti clinici possono trovare difficoltà nell'identificare in maniera sistematica ed interpretare correttamente i risultati dei trial randomizzati. E' quindi essenziale che vengano loro fornite delle sintesi efficaci, possibilmente non mediate dall'industria farmaceutica.

Accanto alle considerazioni sui costi sanitari diretti della malattia, dal punto di vista della razionalizzazione della spesa, nel caso del diabete occorre puntare ad una strategia volta a ridurre per quanto possibile i ricoveri evitabili, data l'importanza di questa voce sul totale della spesa pro capite. Appare in Italia necessario perseguire una politica di corretta prevenzione delle complicanze del diabete, essendo queste molto più onerose per la società rispetto a un adeguato trattamento in grado di garantire un controllo metabolico ottimale. Per quanto riguarda i farmaci, potrebbero invece essere opportune politiche di controllo e razionalizzazione soltanto rispetto a determinate classi terapeutiche. Per i farmaci antidiabetici si osserva infatti un'ampia variabilità prescrittiva a livello regionale: si



Consigliato dal ginecologo, amato dalle donne.

I momenti della vita cambiano e tu cambi con loro. Anche a livello intimo.

Con te c'è Saugella, la linea di detergenti intimi che ti accompagna dall'infanzia alla menopausa, grazie a formulazioni innovative, validate scientificamente, da oltre 40 anni. Per questo anche tu, probabilmente, hai scoperto Saugella su consiglio del ginecologo e continui a sceglierlo ogni giorno come gesto di prevenzione e benessere quotidiano.

SAUGELLA

LA PREVENZIONE COME ABITUDINE.



DAI 3
AI 12 ANNI



ETÀ
FERTILE



FRESCHEZZA
IN ETÀ FERTILE



MENOPAUSA



PROTEZIONE
INTIMA



IDRATAZIONE

 **Mylan**

Better Health
for a Better World



Visita il nuovo sito
www.afkfarmacie.com
 Komar by AFK

KOMAR

**LE PROMOZIONI CONTINUANO,
 SCOPRILE !**

da 45 anni nel settore

-  **Produzione interna**
-  **Show room**
-  **Oltre 4000 farmacie allestite**




AFK srl

Via Mengaroni 20 - 61025
 Montelabbate (PU)
 Tel. + 39 0721 491323 Fax 0721 491422
 info@afkfarmacie.it

auspica pertanto una maggiore omogeneità di consumo e una riduzione dell'ampia variabilità regionale nel consumo di farmaci e di molecole che non appare in linea con il quadro epidemiologico italiano per questa malattia. Certamente uno spazio di razionalizzazione potrebbe essere ricercato anche nella promozione e prescrizione di stili di vita a valenza preventivo-terapeutica, quali un'attività fisica abituale o l'osservanza di abitudini alimentari congruenti, tali da produrre un contenimento dell'indice di massa corporea. Occorre inoltre sottolineare la necessità di attivare in questo campo ulteriori studi osservazionali e basati sui reali dati di utilizzo dei farmaci in pratica clinica tramite l'interrogazione e l'utilizzo di banca dati amministrative regionale al fine di confermare e validare ulteriormente in pratica clinica i risultati presentati in questo lavoro. E' comunque evidente che se i costi della malattia diabetica sono destinati a salire, e a farlo con una velocità maggiore di quanto non avverrà già per la spesa sanitaria globale, emerge in modo rilevante l'importanza di disporre di strumenti adatti a confrontare i dati di utilizzo di determinati interventi sanitari in termini di costo incrementale per efficacia incrementale e di investire in ricerca valutativa affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie. Nel contenimento della spesa, l'impiego di opportune incentivazioni economiche basate sul rispetto di budget prefissati è una strategia ormai consolidata, che può dare qualche risultato a breve termine. Il rischio, però, è che la spinta a prescrivere meno i farmaci più costosi, anche quando siano appropriati, determini un peggioramento della qualità complessiva dell'assistenza, con un aumento della spesa effettiva a medio-lungo termine, oltre che un deterioramento dello stato di salute della popolazione. E' quindi importante che qualsiasi incentivo sia legato non soltanto al risparmio monetario, ma anche al contemporaneo raggiungimento di target terapeutici prefissati.

Appare inoltre importante sottolineare che, nel controllo e nel monitoraggio del paziente diabetico, il lavoro appare confinato non solo al ruolo esclusivamente di tipo "clinico" ma molto spesso è caratterizzato anche da aspetti epidemiologici, gestionali ed orga-

nizzativi, necessari per effettuare attività di stadiazione, monitoraggio e controllo dell'evolversi della malattia. In tal direzione sembra importante accogliere e valorizzare le nuove esperienze di sperimentazione gestionali (CREG, Chronic Care Model) in atto in alcune Regioni come la Lombardia, Toscana e l'Emilia Romagna; questo al fine di raccogliere i risultati di tali sperimentazioni e riportarli poi in tutte le altre realtà regionali come nuovi modelli di gestione del diabete e delle patologie croniche. Un altro metodo per contenere la spesa farmaceutica già sperimentato è quello di limitare la capacità di prescrizione per le molecole più costose ai soli specialisti, eventualmente imponendo la compilazione di piani terapeutici complessi. La limitazione della capacità prescrittiva a particolari categorie di medici finisce per interferire con l'organizzazione delle cure, ostacolando il pieno coinvolgimento della medicina generale nella gestione del diabete; la complessità di alcuni piani terapeutici, d'altro canto, fa sì che tempo prezioso del personale medico venga impiegato per pratiche burocratiche e sottratto a più utili procedure sanitarie. Per tutte queste ragioni, potrebbe essere più razionale un approccio diverso, che preveda la prescrivibilità dei farmaci più costosi solo in categorie specifiche di pazienti, identificate attraverso apposite note. Il rispetto delle note dovrebbe poi essere verificato con appositi controlli a campione.

STRATEGIE DI POLICY PROPOSTE

- Organizzazione di programmi educativi per medici sui trial
- Istituzione di commissioni tecniche per la raccolta e revisione delle evidenze
- Perseguire una politica di prevenzione delle complicanze del diabete per ridurre gli accessi al PS e i ricoveri evitabili
- Politiche di controllo e razionalizzazione dei farmaci rispetto a determinate classi terapeutiche per ridurre l'ampia variabilità prescrittiva regionale e per singola ASL
- Promozione e prescrizione di stili di vita a valenza preventivo-terapeutica (attività fisica abituale o l'osservanza di abitudini alimentari congruenti)
- Sviluppo sperimentazioni gestionali di coordinamento tra la Medicina Generale e quella Specialistica per migliorare il monitoraggio e il controllo di questi pazienti
- Incentivazioni legate al risultato oltre che al contenimento del costo immediato
- Sostituzione dei piani terapeutici specialistici con un sistema di note che limitino la prescrivibilità dei farmaci più costosi



HOMEOSAPIENS

L'UNICO ORIGINALE

La forza di echinacea, lichene d'Islanda, ginseng, eleuterococco, abete bianco in granuli sublinguali.



PROTEGGI LA TUA FAMIGLIA DALLE INSIDIE DELL'INVERNO

Homeo Sapiens srl | Via Flaminia, 229/N | 47924 Rimini (RN) | Tel. 0547 480223

info@homeosapienssrl.com | divisionescientica@homeosapienssrl.com | ordini@homeosapienssrl.com

www.phytum1000.it