

Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2: le incretine e i SGLT2 inhibitors. Tutte le informazioni utili per il medico di medicina generale

Terza parte



Gerardo Medea¹, Umberto Valentini²

¹ Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile nazionale Ricerca; ² Responsabile Unità di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia

La prescrizione delle incretine e delle glifozine: indicazioni pratiche per il medico di medicina generale

Tutte le principali linee guida nazionali ²¹ e internazionali ⁷² sono concordi nell'indicare la metformina come farmaco di prima scelta nella terapia del diabete mellito tipo 2 (DM2), in considerazione della sua efficacia in monoterapia, il basso costo e il favorevole profilo di rischio ⁷³.

In monoterapia la metformina riduce i livelli di HbA_{1c} di circa l'1-1,5% ⁷⁴ con un rischio di ipoglicemia quasi assente.

Essa inoltre ha effetti positivi sul peso corporeo e sul metabolismo lipidico ^{75,76}.

Numerose evidenze suggeriscono, inoltre, un effetto protettivo della molecola nei confronti di eventi cardiovascolari (CV) e del rischio di sviluppo di alcune neoplasie ⁷⁷.

La terapia con metformina è in genere ben tollerata. Gli effetti collaterali più frequenti sono i disturbi gastrointestinali (meteorismo, diarrea, dolori addominali) che tuttavia si possono eliminare o ridurre al minimo con una opportuna e lenta titolazione del farmaco in modo da raggiungere la dose massima tollerata da ciascun paziente.

Quando il trattamento con metformina non

garantisce il mantenimento degli obiettivi terapeutici individualizzati, le stesse linee guida raccomandano di aggiungere un secondo farmaco, selezionato in base a diversi criteri. Questo compito (2° step terapeutico del DM2) spetta molto frequentemente al medico di medicina generale (MMG).

Bisogna allora prima tutto fissare il target terapeutico dell'emoglobina glicata, che deve essere il più possibile personalizzato, potendo oscillare (in più o in meno) intorno al valore del 7% (53 mmol/mol), da < 6,5% a 7,5 e fino a 8% in casi selezionati, tenuto conto di molte variabili ben descritte in un algoritmo dell'ADA (2018) ⁷² (Fig. 3): rischio di ipoglicemia, durata della malattia in particolare sopra o sotto i 10 anni, l'aspettativa di vita, il peso della varie comorbidità, la presenza o meno di complicanze CV, l'aspettativa di vita e la motivazione del paziente, le risorse economiche e assistenziali disponibili.

La scelta, dunque del farmaco, tra le molte opzioni disponibili, deve tener conto dell'efficacia nel tempo sulla glicemia e l'emoglobina glicata, di eventuali altri effetti favorevoli (con particolare riferimento a quelli sul rischio cardiovascolare), della tollerabilità soggettiva, della sicurezza e della sostenibilità ²¹.

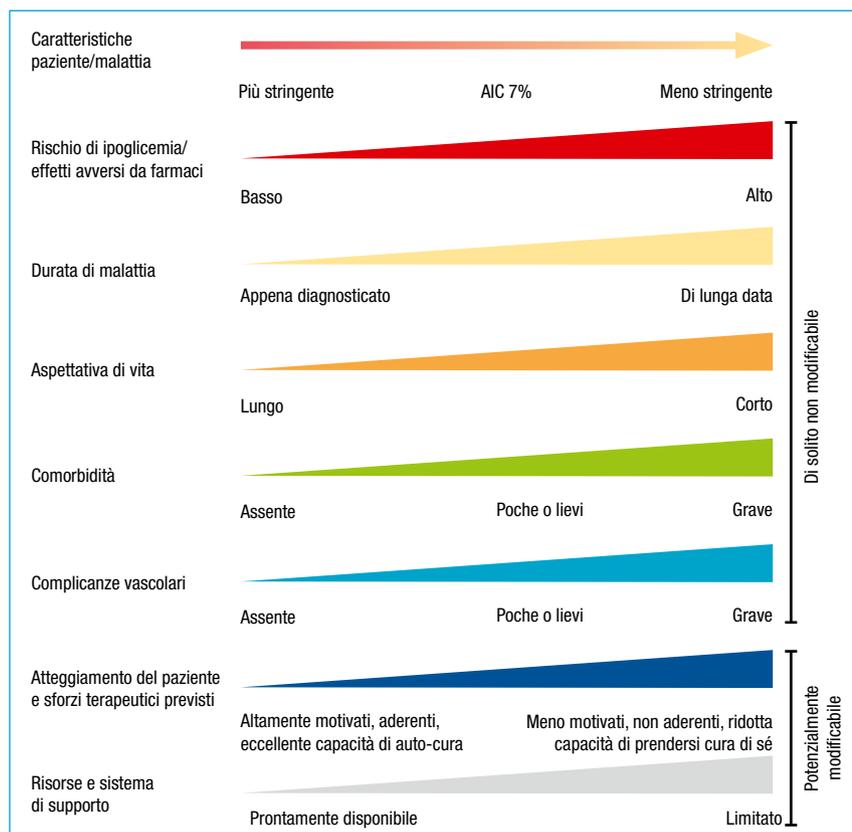
La scelta deve essere il più possibile perso-

nalizzata e deve considerare, con differenti priorità in base alla situazione clinica del paziente, i seguenti fattori:

- le possibili controindicazioni all'uso di alcuni farmaci [ad es. l'IRC (malattia renale cronica) e le pregresse infezioni genitali per i SGLT2 inibitori (*sodium-glucose cotransporter 2*) o le pancreatiti per le incretine];
- il rischio CV [tenuto conto della neutralità dei DPP-4 (dipeptidil-peptidasi IV) inibitori e degli effetti positivi evidenziati per i GLP-1 RA (*glucagon-like peptide 1 receptor agonist*), le glifozine e il pioglitazone];
- il rischio ipoglicemico (tenuto conto che è esso è bassissimo sia le incretine sia le glifozine);
- il peso corporeo e il BMI (indice di massa corporea) (tenuto conto della neutralità dei DPP-4 inibitori e degli effetti positivi evidenziati dei GLP-1 RA e delle glifozine);
- la necessità di ottenere un maggior effetto sulla glicemia a digiuno o post-prandiale (o su entrambe), tenuto conto che alcuni farmaci sono più efficaci sull'una o sull'altra, come i GLP-1 RA a lunga durata d'azione che agiscono più sulla glicemia a digiuno);

FIGURE 3.

Variabili per la scelta personalizzata del target terapeutico dell'emoglobina glicata ⁷².



- i valori attuali e il target dell'emoglobina glicata;
- i farmaci antidiabetici già in uso, tenuto che la metformina può essere associata a qualsiasi altro antidiabetico, inclusa l'insulina, ma in caso di duplice o triplice terapia, non tutte le associazioni sono possibili o rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Tutto ciò premesso, gli Standard di cura italiani per il diabete 2018 ²¹ e concordemente le raccomandazioni ADA-EASD (*American Diabetes Association-Association for the Study of Diabetes*) 2018 ⁷⁸ collocano al 2° step terapeutico, dopo la metformina, le incretine e gli SGLT2 agonisti, insieme al pioglitazone, arretrando le sulfaniluree e le glinidi quale ultima opzione farmacologica nel 3° step e solo in triplice combinazione (Fig. 4; vedi anche Figura 2 da Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for*

the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669-701 - <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/early/2018/09/27/dci18-0033.full.pdf>). L'algoritmo ADA/EASD prevede specificatamente di scegliere:

- un GLP1 RA o un SGLT2 inibitore se il problema dominante del paziente è l'alto rischio CV;
- un SGLT2 inibitore se il problema dominante è lo scompenso cardiaco;
- un DPP4i o un GLP-1 RA o un SGLT2 inibitore (oltre al pioglitazone) se il problema fondamentale è minimizzare il rischio di ipoglicemia;
- un GLP1 RA a lunga durata d'azione o un SGLT2 inibitore se si vuole minimizzare l'aumento del peso o se ancor meglio si vuole promuovere la perdita dello stesso;
- una sulfanilurea o il pioglitazone se si vogliono minimizzare i costi.

Infine, la raccomandazione generale da tenere presente anche per la scelta del farmaco è che l'uso precoce delle incretine, in parti-

colare dei GLP1 RA, può contribuire a preservare la riserva betacellulare del pancreas.

Le modalità prescrittive e di rimborso SSN delle incretine e delle glifozine con i Piani Terapeutici AIFA: i riflessi nella Medicina Generale

Il regime di distribuzione di questi farmaci ai pazienti può avvenire attraverso due modelli: la distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie, oppure la distribuzione per conto nella quale i farmaci vengono acquistati dall'ASL-Regioni, ma distribuiti al paziente, per loro conto, dalle farmacie territoriali.

In Italia, fin dalla loro entrata in commercio, la rimborsabilità SSN per le incretine e le glifozine è soggetta alla compilazione di un Piano Terapeutico (PT) *web-based* da parte di centri specializzati (diabetologo/endocrinologo/internista/geriatra).

Per il MMG è importante conoscere i criteri (già discussi) per selezionare i pazienti che possono beneficiare dell'uso di questi farmaci, poiché nel caso in cui non si ritenga necessario ricorrere a farmaci alternativi come il pioglitazone (per il 2° step terapeutico) o all'acarbiosio o più raramente a una sulfanilurea/glinide (nel 3° step terapeutico), è necessario l'invio allo specialista con la proposta di prescrizione di una incretina/glifozina.

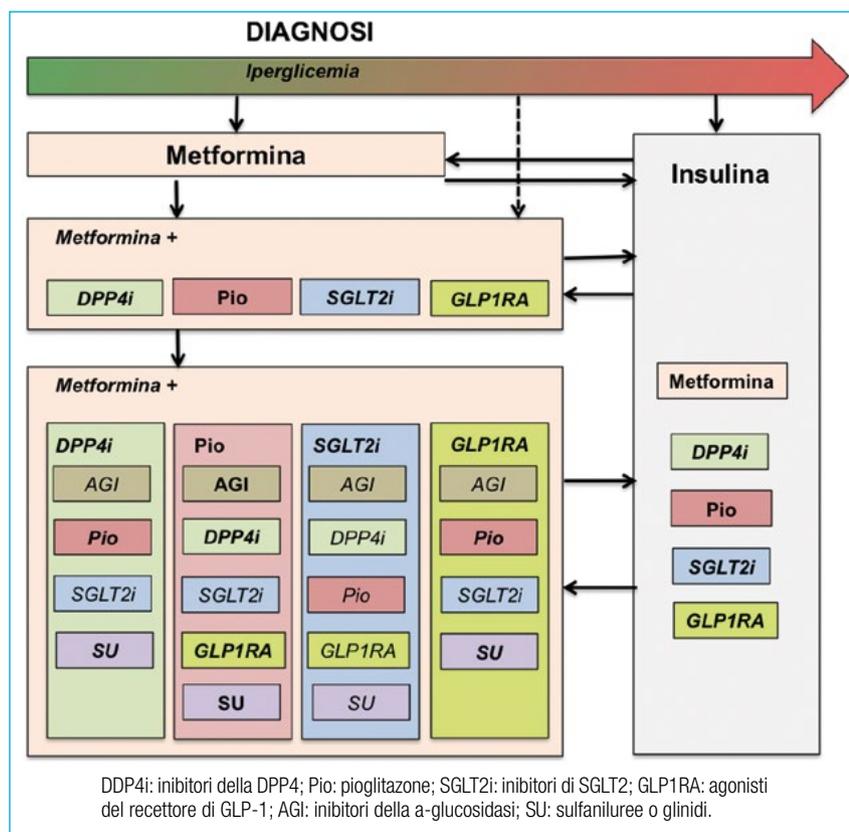
A tal proposito è importante anche conoscere le limitazioni prescrittive (contenute nei PT AIFA) cui è soggetto lo Specialista e che sono di due tipi: di tipo clinico e di rispetto delle varie combinazioni tra antidiabetici rimborsabili.

Per i DPP-4 inibitori l'ultimo PT AIFA è del 14-3-2018 (durata 6 mesi) (www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-pt-incretine-14032018 (ultimo accesso 26 aprile 2019); le condizioni per la 1ª prescrizione sono (devono essere tutte presenti):

- un'emoglobina glicata tra 7,5% (58 mmol/mol) e 8,5% (69 mmol/mol), nonostante una adeguata e documentata modifica dello stile di vita. Il limite può essere spostato al 9% (75 mmol/mol) nel caso di pazienti fragili;
- un rischio di ipoglicemie severe (cioè non gestibili in maniera autonoma dal paziente).

FIGURE 4.

Algoritmo terapeutico del DM2 dagli Standard di cura italiani 2018 (AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>)²¹.



Due aspetti importanti per il rinnovo del PT in questione sono che per il "rinnovo" si deve considerare solo il limite della glicata $\leq 8,5\%$, e che dopo i primi 6 mesi il PT può essere rinnovato automaticamente (previo controllo della glicata) da parte del MMG (determina AIFA 1439 del 26/10/2016).

Circa le combinazioni tra DPP-4 inibitori e altri antidiabetici le regole sono:

- la prescrizione in monoterapia è permessa solo per sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin nei pazienti con IRC moderata severa e con limite della glicata $\geq 7\%$ (53 mmol/mol);
- In duplice terapia la combinazione di 1^a scelta è quella con la metformina (l'associazione con pioglitazone o una sulfanilurea è possibile solo se la prima è controindicata o non tollerata);
- la combinazione con insulina è possibile solo quella basale;
- per le altre possibili combinazioni (triplici

ce terapia) vedere la Tabella IV (Rivista SIMG 2109;26(2):45-51, Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2 ... - Prima parte).

Il 31 luglio 2018 è stato pubblicato il nuovo PT per i GLP-1 RA (durata 12 mesi) (www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/07/31/176/sg/pdf, ultimo accesso 24 aprile 2019). In esso si è tenuto conto delle ultime evidenze sulla sicurezza CV di questi farmaci. Dopo il fallimento terapeutico della precedente linea terapeutica, anche dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita, le regole prescrittive sono (tutte soddisfatte):

- emoglobina glicata $\geq 7\%$ (53 mmol/mol) in pazienti senza un pregresso evento CV;
- nessun limite per l'emoglobina glicata nei soggetti con pregressi eventi CV o ad alto rischio CV (vale a dire $\geq 20\%$ calcolato con le carte ISS Cuore) (www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp);

- in aggiunta ai precedenti criteri, rischio aumentato di ipoglicemie severe.

In questo caso il compito del MMG è verificare dopo i primi 6 mesi i valori della emoglobina glicata, perché se essa non rientrasse tra quelli indicati o fosse subentrata una controindicazione o un'intolleranza, il paziente deve essere rimandato allo specialista per una rivalutazione della terapia. Circa le combinazioni tra GLP-1 RA e altri antidiabetici, la prescrizione in monoterapia non è permessa, mentre per tutti questi farmaci è autorizzata la combinazione con metformina, pioglitazone o sulfanilurea. La combinazione con insulina è possibile solo con quella basale e solo per lixisenatide, liraglutide e dulaglutide. Per le altre possibili combinazioni (in triplice) vedere la Tabella VI (Rivista SIMG 2109;26(3):28-31, Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2 ... - Seconda parte) e il PT al link sopra riportato.

L'ultimo PT per i SGLT2 inibitori è stato pubblicato il 10 maggio 2016 (www.cfavec.it/content/download/40068/880000/file/PT%20AIFA%20SGLT2%20maggio%202016.pdf, ultimo accesso 24 aprile 2019) (durata 6 mesi). In questo caso AIFA raccomanda solo di rispettare il criterio del fallimento terapeutico del regime terapeutico precedente anche dopo opportuna modifica dello stile di vita e di selezionare i pazienti che per le loro caratteristiche cliniche, possano trarne i maggiori benefici da questi farmaci considerando la loro potenza terapeutica (% di riduzione dell'emoglobina glicata intorno a 0,5-1%), la ridotta incidenza di ipoglicemie, la possibilità di mono-somministrazione giornaliera e il moderato effetto sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. Circa le combinazioni tra gliozine e altri antidiabetici, la prescrizione in monoterapia è permessa se la metformina è controindicata o non tollerata, e in duplice terapia solo in associazione alla metformina e l'insulina (con o senza metformina) (Tab. VII).

I PT per i farmaci innovativi del diabete e le criticità per la Medicina Generale italiana

La prevalenza del DM2 è in costante aumento anche in Italia. I dati dell'istituto di ricerca Health Search indicano attualmente una prevalenza nella popolazione

oltre i 14 anni intorno al 7,6% (con ampia variabilità regionale, in quanto nel Sud d'Italia si arriva a prevalenze fino al 10-11%). Ogni MMG (con 1500 assistiti) può avere in carico fino a 140-150 pazienti diabetici di differenti livelli di complessità clinica e di intensità di cure.

D'altra parte il MMG è fortemente coinvolto nella gestione delle persone con DM2, dalla prevenzione primaria, alla diagnosi secondaria (in pratica totalmente in carico ai medici di famiglia), fino alla presa in carico dei pazienti durante il follow-up della malattia. Ciò nonostante, il compito è reso particolarmente complicato dai carichi di lavoro, dai rapidi mutamenti delle conoscenze scientifiche, dai rapporti coi centri diabetologici di riferimento, dall'ampia disponibilità di farmaci antidiabetici molti dei quali sono di recente introduzione e sul cui utilizzo nella pratica clinica i MMG sono poco informati e aggiornati. Rispetto a questo ultimo problema bisogna infatti ricordare che tutti i farmaci innovativi per la terapia del DM2 non sono prescrivibili dal MMG, ma solo previo Piano terapeutico redatto dallo specialista pur essendo in commercio per alcuni di essi già da più di 10 anni e quasi in scadenza di brevetto. Anche se la successiva responsabilità prescrittiva e gestionale (efficacia terapeutica, effetti collaterali, controindicazioni, interazioni con altre terapie) restano totalmente in carico al medico di famiglia.

Solo per una categoria di farmaci (gli DPP4 inibitori) è data la possibilità al medico curante di prolungare automaticamente il PT se il paziente al momento della scadenza è in buon compenso metabolico.

Ciò priva/limita la podestà prescrittiva dei MMG con altri importati e sgradevoli effetti collaterali⁷⁹, ma in particolare la scarsa conoscenza e padronanza d'uso di questi farmaci specie circa la sicurezza, amplificando il già noto fenomeno dell'inerzia terapeutica e del ritardato accesso alle cure da parte di pazienti che se ne potrebbero giovare soprattutto dal punto di vista del rischio CV. Pertanto, pur rimanendo molto alto l'interesse culturale e scientifico per la materia, alcune competenze e conoscenze del medico di famiglia in ambito diabetologico si sono ridotte. È necessaria perciò una

forte azione di recupero sia per quanto già esplicitato nel razionale (*burden of disease* e complessità della patologia), sia per evitare che la professione sia colta impreparata allorché i PT saranno inevitabilmente eliminati e l'onere prescrittivo ritornerà "improvvisamente" in gran parte tra i compiti della Medicina Generale.

È necessario allora mettere in campo iniziative formative e soluzioni organizzative sfruttando la presenza capillare della SIMG sul territorio, i numerosi recenti nuovi ingressi nella professione causa il crescente numero di pensionamenti dei vecchi MMG e l'utile e strategico supporto dei cosiddetti GPwSIs, *General Practitioners with Special Interests* in Diabetologia e Problemi Metabolici.

Si tratta di MMG da integrare nell'organizzazione delle cure primarie, per iniziare un percorso verso la media intensità di cura⁸⁰. Essi hanno un ruolo di interfaccia, di cerniera evoluta con la medicina specialistica, già presente in altri paesi europei. Il GPwSIs è "un professionista che integra il suo ruolo di generalista offrendo un ulteriore servizio di alta qualità per soddisfare le esigenze dei pazienti". Egli "lavora principalmente nella comunità e fornisce un servizio clinico al di là della portata del suo 'normale ruolo professionale di base, erogando servizi avanzati che non sono normalmente eseguiti dai suoi colleghi".

Le conoscenze e le competenze (nella specifica materia) di un GPwSIs non corrispondono dunque a quelle ritenute "indispensabili" per la comune pratica clinica di un MMG, ma non sono neppure così avanzate e profonde da eguagliare quelle di uno Specialista. Rispetto al quale, il GPwSIs non intende sostituirsi o sovrapporsi. La preconditione affinché egli possa svolgere con competenza il suo ruolo è che possieda competenze e abilità tali da erogare determinati servizi senza una diretta supervisione da parte di un esperto della specifica materia.

I medici così formati potrebbero mettere a frutto la loro competenza nell'ambito delle UCCP e AFT o più genericamente dei gruppi di MMG supportando i colleghi nella gestione di casi di media complessità (ma ancora di competenza della medicina di famiglia così evitando o riducendo le con-

sulenze specialistiche), favorire la diffusione di conoscenze nelle rispettive materie tra i MMG attraverso la formazione, organizzare e coordinare ricerche cliniche ed epidemiologiche o iniziative locali di audit e infine aiutare i medici a raggiungere un buon livello di organizzazione dell'ambulatorio.

I compiti dei medici con speciale interesse in diabetologia sono:

- fornire consulenza ai colleghi (tra pari) su specifici problemi clinici di diagnostica differenziale, di valutazione del rischio CV, ma soprattutto in ambito terapeutico (in particolare sui nuovi antidiabetici e sulla gestione della terapia insulinica);
- attuare iniziative di Formazione tra pari sui vari aspetti della gestione del paziente diabetico tipo 2 in Medicina Generale;
- attuare iniziative di audit locale, anche con strumenti informatici dedicati, identificando indicatori e standard e aiutando i colleghi a migliorare le loro performance in ambito diabetologico e del rischio CV;
- progettare, organizzare e gestire piccole ricerche clinico/epidemiologiche per migliorare le conoscenze e stimolare la curiosità sul tema metabolismo e diabete;
- fornire utili consigli ai MMG per una adeguata organizzazione dell'ambulatorio medico al fine di una efficiente gestione dei pazienti diabetici e più in generale della cronicità.

La scuola di alta formazione della SIMG sta organizzando dei corsi per preparare e certificare queste nuove figure professionali.

Conflitto di interessi

Gerardo Medea ha ricevuto negli ultimi due anni un grant come consulente per la partecipazione a Board Scientifici da parte di AstraZeneca e Grunenthal.

Bibliografia

⁷⁹ Medea G. *Piani Terapeutici e malattie croniche territoriali: una storia infinita*. Rivista SIMG 2019;26:7-9.

⁸⁰ Medea G, Cricelli C. *Nuove forme organizzative della Medicina Generale e "medici con speciali interessi"*. MeDia 2014;14:201-4.