
FARMACO-UTILIZZAZIONE NEI PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2 NELLA REGIONE VENETO ED IMPATTO DELLA NOTA 100: FOCUS SUI *NEW USERS*

*Elisabetta Pinato, Eliana Ferroni, Manuel Zorzi – Servizio epidemiologico regionale, Azienda Zero del Veneto
Giacomo Vitturi, Ylenia Ingrassiotta, Gianluca Trifirò – Università di Verona*

DOMANDA

Con quale farmaco iniziano la terapia i pazienti con diabete mellito di tipo 2?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il diabete mellito è una malattia cronica, caratterizzata da alterazioni del metabolismo del glucosio, con conseguente iperglicemia, dovute a difetti nell'azione o nella secrezione dell'insulina [1]. La prevalenza del diabete è in aumento in tutto il mondo. L'International Diabetes Federation (IDF) ha stimato circa 536 milioni di diabetici nel 2021, numero che potrebbe aumentare del 46%, raggiungendo circa 783 milioni nel 2045 [2]. In Italia, la prevalenza del diabete è di circa il 6% [3]; il diabete mellito di tipo 2 (DM tipo 2) è il tipo di diabete più comune e rappresenta oltre il 90% di tutti i casi di diabete [4].

Il numero crescente di persone affette da T2DM ha un grande impatto in termini di effetti clinici e di oneri economici per i sistemi sanitari [5]. Il paziente diabetico può sviluppare complicanze croniche, come retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia vascolare periferica (PVD) che porta al cosiddetto “piede diabetico” e malattie cardiovascolari (CV) [6].

Le linee guida italiane per il trattamento del diabete mellito, in accordo con le linee guida americane ed europee sulla gestione del DM tipo 2, raccomandano l'uso della metformina come terapia di prima linea per il trattamento a lungo termine dei pazienti diabetici senza precedenti eventi CV, in aggiunta a modifiche dello stile di vita; nei pazienti diabetici con pregressa malattia cardiovascolare aterosclerotica o in quelli in cui è necessario ridurre al minimo l'aumento di peso, si raccomanda l'uso di un inibitore del trasportatore 2 legato al sodio-glucosio (SGLT2i) o di agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP1-RA). Nei pazienti con insufficienza cardiaca o malattia renale cronica, si raccomanda l'uso di SGLT2i. Nei pazienti senza le condizioni clinico sopra menzionate, se è necessario ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia, alla metformina vanno aggiunti gli inibitori della dipeptidilpeptidasi-4

(DPP4i), GLP-1RA, SGLT2i o glitazoni. Quando il controllo glicemico non viene raggiunto con i farmaci antidiabetici orali, le linee guida raccomandano l'aggiunta o il passaggio alla terapia insulinica [7-9].

Per incrementare l'utilizzo di SGLT2i e GLP1-RA, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato, il 25 gennaio 2022, la "Nota 100", estendendo l'autorità prescrittiva ai medici di medicina generale, facilitando così un più ampio accesso a questi farmaci [10]. Tuttavia, nella pratica clinica, il trattamento del DM tipo 2 non sempre è appropriato: contrariamente alle raccomandazioni delle linee guida, la terapia di prima linea non è rappresentata dalla metformina [11]. Inoltre, nonostante di recente siano stati resi disponibili nuovi trattamenti antidiabetici con effetti benefici sulla funzione CV, come GLP1-RA e SGLT2i, il loro utilizzo nei pazienti candidati al trattamento resta limitato [12].

L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare la farmaco-utilizzazione nei pazienti con DM tipo 2 della Regione Veneto, in particolare nei pazienti che iniziano la terapia con farmaci antidiabetici (New Users); inoltre, è stato approfondito l'impatto della nota 100, in termini di incremento di prescrizioni dei nuovi farmaci, con un particolare focus ai pazienti con le patologie: malattia coronarica (CAD), Arteriopatia periferica degli arti inferiori (PAD), scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare e nefropatia.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Si è condotto uno studio di coorte retrospettivo con i dati amministrativi della Regione del Veneto. Sono stati identificati i residenti assistiti con diagnosi di Diabete Mellito (Dimissione ospedaliera con codice ICD-9-CM 250.* nei 5 anni precedenti o Codice di esenzione 013* nei 5 anni precedenti o almeno 2 dispensazioni di farmaci ipoglicemizzanti con codice ATC A10* nell'anno precedente) nel periodo 2020-2024. Successivamente sono stati esclusi i pazienti diabetici di tipo I (minorenni alla diagnosi o con consumo esclusivo di insulina rapida e basale o solamente insulina rapida) e le donne con diabete gestazionale. Le persone così individuate sono state caratterizzate determinando se presentano comorbidità o complicanze, tra cui nefropatia, retinopatia, neuropatia, patologie cardiovascolari, patologie cerebrovascolari e piede diabetico. Per identificare i pazienti nuovi utilizzatori di farmaci antidiabetici (**Tabella 1**), sia singoli che in combinazione, sono stati selezionati, per gli anni 2020-2024 quei pazienti che non erano in terapia antidiabetica nei cinque anni precedenti. La coorte dei pazienti new users è stata caratterizzata per età, sesso, complicanze e comorbidità.

L'uso dei farmaci antidiabetici è stato valutato in tutta la coorte e separatamente per i sottogruppi di pazienti con patologie specifiche (malattia coronarica (CAD), Arteriopatia periferica degli arti inferiori (PAD), scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare e nefropatia), per le quali sono raccomandati i nuovi farmaci ipoglicemizzanti.

Tabella 1
Codici ATC dei farmaci oggetto di studio

Molecola	Codici ATC	Descrizione
Metformina	A10BA02	Metformina
GLP1-RA	A10BJ01, A10BJ02, A10BJ03, A10BJ04, A10BJ05, A10BJ06, A10BX04, A10BX07, A10BX10, A10BX13, A10BX14	GLP1-RA
DPP4i	A10BH01, A10BH02, A10BH03, A10BH04, A10BH05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD13	DPP4i DPP4i + Metformina
SGLT2i	A10BK01, A10BK02, A10BK03, A10BK04, A10BX09, A10BX11, A10BX12 A10BD15, A10BD16, A10BD20, A10BD23 A10BD19, A10BD21, A10BD24	SGT2i SGLT2i + Metformina SGLT2 + DPP4i

Tabella 2
Caratteristiche della coorte dei Diabetici di Tipo II New Users, residenti in Veneto nel 2024
(NOTA: i dati di utilizzo dei farmaci sono aggiornati fino al 30/11/2024)

DMT2 New Users 2024	Totale					
	N	%	N	%	N	%
Diabetici di tipo II	1.889	59%	1.310	41%	3.199	100%
Classe d'Età						
18-34	13	0,7%	28	2,1%	41	1,3%
35-44	46	2,4%	48	3,7%	94	2,9%
45-54	186	9,8%	134	10,2%	320	10,0%
55-64	408	21,6%	228	17,4%	636	19,9%
65-74	603	31,9%	328	25,0%	931	29,1%
75-84	489	25,9%	375	28,6%	864	27,0%
85 e oltre	144	7,6%	169	12,9%	313	9,8%
Totale	1.889	100%	1.310	100%	3.199	100%
Presenza di Comorbidità/Complicanze						
CAD	230	12,2%	55	4,2%	285	8,9%
Insufficienza cardiaca	132	7,0%	90	6,9%	222	6,9%
Patologia Cerebrovascolare	119	6,3%	63	4,8%	182	5,7%
Nefropatia	92	4,9%	38	2,9%	130	4,1%
PAD	40	2,1%	17	1,3%	57	1,8%
Piede diabetico	15	0,8%	6	0,5%	21	0,7%
Neuropatia	7	0,4%	6	0,5%	13	0,4%
Retinopatia	1	0,1%	0	0,0%	1	0,0%
Totale	1.889	100%	1.310	100%	3.199	100%
Utilizzo di farmaci non antidiabetici						
Antipertensivi	1.152	61,0%	788	60,2%	1.940	60,6%
Ipolipemizzanti	859	45,5%	543	41,5%	1.402	43,8%
Inibitori Pompa Protonica	679	35,9%	373	28,5%	1.052	32,9%
Antitrombotici	483	25,6%	318	24,3%	801	25,0%
Glucocorticoidi	103	5,5%	190	14,5%	293	9,2%
Antidepressivi	111	5,9%	101	7,7%	212	6,6%
Neuropatici	5	0,3%	35	2,7%	40	1,3%
Anti osteoporotici	13	0,7%	26	2,0%	39	1,2%
Totale	1.889	100%	1.310	100%	3.199	100%

In Veneto, su una popolazione totale di 4,8 milioni di abitanti, circa 258.000 (5,4%) soggetti sono affetti da DM tipo 2; di questi, l'1,2% (3.199) cominciano una terapia farmacologica antidiabetica nel 2024 (tabella 2). Il 59% dei new users sono maschi, la maggior parte hanno tra i 55 e gli 84 anni (il 76% della coorte). Le comorbidità/complicanze più frequenti sono le malattie Cardiovascolari (9%), Insufficienza cardiaca (7%), malattie cerebrovascolari (6%) e nefropatia (4%); i farmaci concomitanti più frequenti sono gli antipertensivi (61%), gli ipolipemizzanti (44%), gli inibitori di pompa protonica (33%) e gli antitrombotici (25%).

Nel 2024, il primo trattamento antidiabetico è rappresentato dalla Metformina, seguita da SGLT2 e dall'insulina (**Figura 1**). Relativamente all'impatto della Nota 100 (**Figura 2**), i pazienti con rischio cardiovascolare, che hanno cominciato il trattamento con uno dei farmaci inclusi nella Nota 100, sono passati dal 19% al 54% dal 2020 al 2024; percentuali simili si trovano tra i pazienti con scompenso cardiaco (da 19% al 61%). Tra le persone con pregressa malattia cerebrovascolare l'uso dei farmaci della Nota 100 è aumentato dal 10% al 34%, mentre i valori per i pazienti con nefropatia cronica salgono dal 30% al 55%.

Figura 1
Farmacoutilizzazione dei Diabetici di Tipo II New Users, residenti in Veneto, nel periodo 2020-2024 (NOTA: i dati di utilizzo dei farmaci sono aggiornati fino al 30/11/2024)

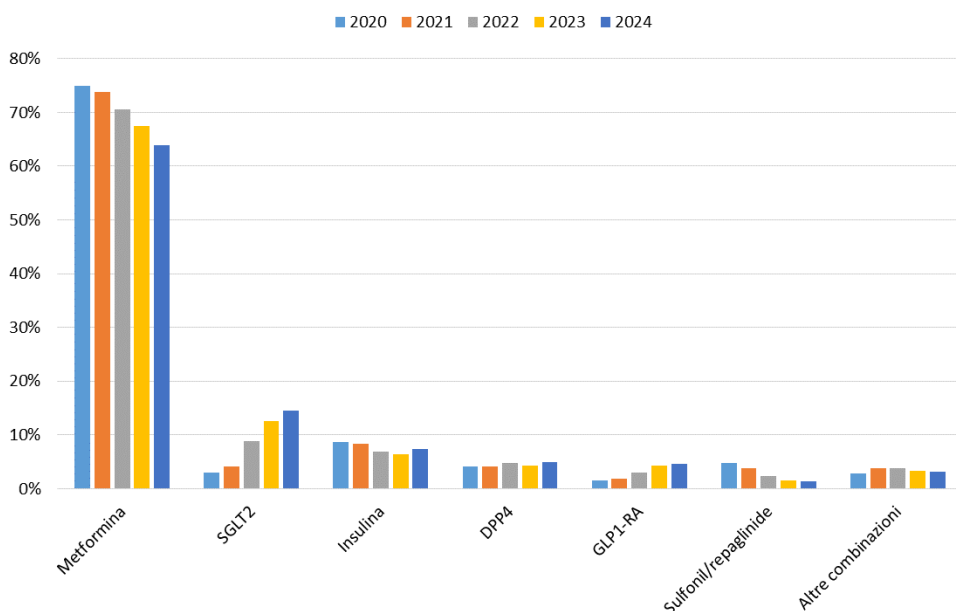
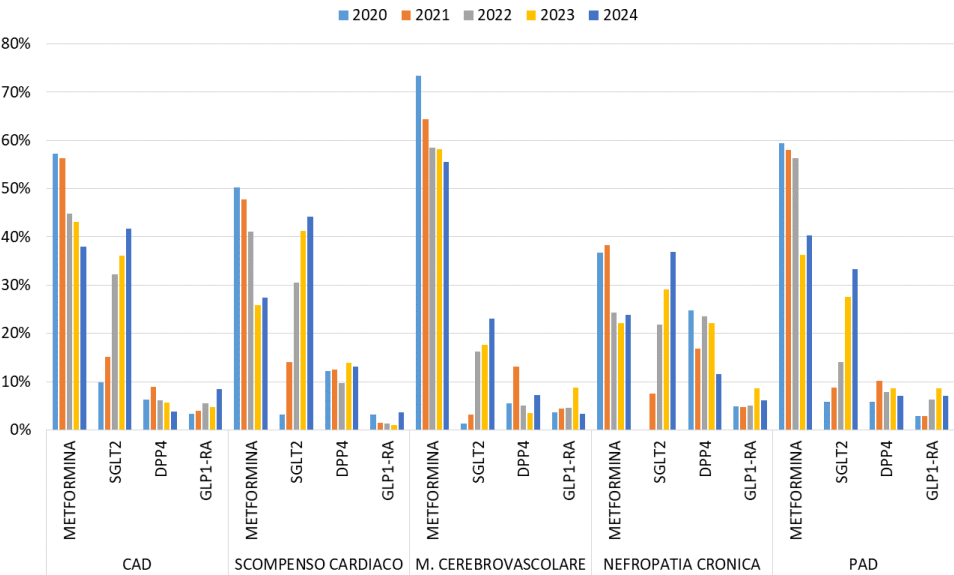


Figura 2 Trend uso dei farmaci oggetto della nota 100 AIFA dei Diabetici di Tipo II New Users, per gruppi di patologie, residenti in Veneto, nel periodo 2020-2024 (NOTA: i dati di utilizzo dei farmaci sono aggiornati fino al 30/11/2024)



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel periodo 2020-2024, tra tutti i diabetici di tipo II new users, la Metformina rimane il farmaco di prima scelta, ma viene prescritta sempre meno, a vantaggio dei farmaci SGLT2. In presenza di comorbidità o complicanze, soprattutto cardiache, si prediligono i nuovi farmaci SGLT2, arrivando nel 2024 ad essere la terapia iniziale più utilizzata. Per i pazienti con nefropatia cronica aumenta l'uso dei farmaci SGLT2 e DPP4i. Nei cinque anni considerati aumenta lievemente l'utilizzo dei farmaci GLP1-RA, rimanendo sempre una scelta marginale tra le terapie iniziali ai pazienti con pregressa malattia cardiovascolare aterosclerotica o con insufficienza cardiaca o malattia renale cronica.

Riferimenti bibliografici

- [1] Katzung B.G., & Kruidering-Hall M, & Tuan R, & Vanderah T.W., & Trevor A.J.(Eds.), (2021). Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 13e. McGraw Hill.
- [2] Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, *et al.* IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109118. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109118.
- [3] EpiCentro - Istituto superiore di Sanità. Diabete - Aspetti epidemiologici. 2022. <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia> (accessed 23 December 2024).
- [4] Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito. Ministero della Salute. 2022. <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioNotizieNutrizione.jsp?lingua=italiano&menu=notizi%20e&p=dalministero&id=5900> (accessed 23 December 2024).
- [5] Giorda CB, Manicardi V, Diago Cabezudo J. The impact of diabetes mellitus on healthcare costs in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11:709–19. doi: 10.1586/erp.11.78.
- [6] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- [7] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65:1925–66. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
- [8] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2023;47:S158–78. doi: 10.2337/dc24-S009.
- [9] La terapia del diabete mellito di tipo 2. Istituto superiore di Sanità - Sistema Nazionale Linee Guida. 2023. https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG_379_diabete_tipo2_ed2022.pdf/9193e1fd-5d16-6baa-6513-ac385467ec64?version=1.1&t=1678807753948 (accessed 23 December 2024).
- [10] Nota 100. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). 2022. <https://www.aifa.gov.it/nota-100> (accessed 23 December 2024).
- [11] Ingrassiotta Y, Bertuccio MP, Crisafulli S, *et al.* Real World Use of Antidiabetic Drugs in the Years 2011-2017: A Population-Based Study from Southern Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:9514. doi: 10.3390/ijerph17249514.
- [12] Dave CV, Schneeweiss S, Wexler DJ, *et al.* Trends in Clinical Characteristics and Prescribing Preferences for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists, 2013-2018. *Diabetes Care.* 2020;43:921–4. doi: 10.2337/dc19-1943.