

IL PUNTO DI VISTA DELL'ECONOMISTA

Le evidenze degli *Annali AMD*

Antonio Nicolucci

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia,
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Introduzione

Da diversi anni gli *Annali AMD* offrono uno spaccato estremamente interessante e rappresentativo dell'assistenza diabetologica specialistica. Grazie al coinvolgimento di 250 servizi di diabetologia che forniscono i dati delle proprie cartelle cliniche informatizzate, è infatti possibile valutare anno dopo anno, a partire dal 2004, l'evolversi della qualità dell'assistenza fornita a oltre 450.000 persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2¹⁻³. Gli *Annali AMD* forniscono importanti spunti di riflessione riguardo agli approcci terapeutici utilizzati ed ai risultati ottenuti in termini di controllo metabolico e dei fattori di rischio cardiovascolare. Fra le tante possibili chiavi di lettura derivanti da una tale enorme mole di dati, sembra particolarmente interessante, alla luce dei dibattiti in corso, soffermarsi su due aspetti principali: la necessità di intensificazione terapeutica (o, in altri termini, il problema dell'inerzia terapeutica) e l'appropriatezza nell'uso dei farmaci. Questi due aspetti sono in realtà fra di loro strettamente correlati, in quanto spesso un uso appropriato dei farmaci coincide con l'assenza di inerzia terapeutica.

La necessità di intensificazione terapeutica

Sebbene sia stato documentato un trend di miglioramento nel corso degli anni, permane elevata la percentuale di soggetti con diabete di tipo 2 (T2DM) che presentano un insoddisfacente controllo metabolico. Dagli *Annali 2011* (raccolta dati del 2009) si evince ad esempio come poco più del 40% dei pazienti con T2DM presenti valori di HbA_{1c} inferiori o uguali al 7,0%, mentre il 15% dei pazienti mostra valori fra 8,1 e 9,0% e circa il 13% valori superiori al 9%. Il quadro sembra particolarmente preoccupante fra le persone più giovani (<55 anni), delle quali oltre una su tre presenta valori di emoglobina glicata sopra all'8,0% e una su cinque valori al di sopra del 9,0%. Mentre il raggiungimento di target terapeutici non troppo 'aggressivi' (valori di HbA_{1c} fra 7,0 e 8,0%) potrebbe essere giustificato in alcune categorie di pazienti (anziani fragili, con pluripatologie o soggetti con diabete di lunga durata e con pregresso evento cardiovascolare), valori superiori a 8,0% suggeriscono la necessità di una intensificazione terapeutica. Questa sembra particolarmente necessaria fra i più giovani,



con più lunga aspettativa di vita e quindi più suscettibili agli effetti deleteri di una prolungata esposizione a elevati valori glicemici. Il concetto di 'memoria metabolica', recentemente evidenziato in diversi studi, supporta inoltre la necessità di interventi intensivi soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, al fine di raggiungere tempestivamente e mantenere nel tempo valori di HbA_{1c} inferiori al 7%^{4,5}. Anche in questo caso, i dati degli *Annali* documentano il persistere di un atteggiamento poco proattivo: fra le persone con T2DM diagnosticato da meno di due anni, meno di una su due presenta valori inferiori o uguali al 7,0%, mentre una su quattro presenta valori superiori all'8%.

Una analisi più approfondita dei profili terapeutici fornisce ulteriori dettagli. Fra i soggetti in trattamento con soli ipoglicemizzanti orali in monoterapia, circa il 15% presenta valori di HbA_{1c} >8,0%, a prescindere dal farmaco utilizzato. La percentuale sale a oltre il 20% fra i pazienti in trattamento con due ipoglicemizzanti orali e raggiunge il 30% nel caso di tripla combinazione. Fra i pazienti in trattamento con diversi schemi di terapia combinata iporali + insulina, fra il 45% e il 60% presentano valori di HbA_{1c} >8,0%. Anche fra i soggetti in terapia con sola insulina una quota tutt'altro che trascurabile (40-45%) continua a presentare valori di HbA_{1c} >8,0%.

Una lettura speculare può essere fatta a partire dai valori di HbA_{1c}. Infatti, fra le persone con valori di emoglobina glicata fra 8,1% e 9,0%, il 53% è in terapia con soli ipoglicemizzanti orali, mentre fra i pazienti con HbA_{1c} superiore a 9,0% circa il 43% non è trattato con insulina. Tale dato è ulteriormente enfatizzato dal riscontro di una enorme variabilità fra i centri riguardo l'attitudine al trattamento con insulina. A parità di età, sesso e durata del diabete, la percentuale di pazienti di età <75 anni non trattati con insulina nonostante valori di HbA_{1c} >9,0% oscilla fra pochi punti percentuali a quasi il 30%.

L'appropriatezza terapeutica

Parallelamente al problema dell'inerzia clinica si pone quello dell'appropriatezza delle scelte terapeutiche. In tal senso, un esempio paradigmatico è rappresentato dalla scelta dei farmaci nelle persone con riduzione della funzionalità renale, espressa come riduzione del filtrato glomerulare (GFR) al di sotto di 60 ml/min, e nelle persone anziane. Nella popolazione degli *Annali AMD*, una persona su 5 (21,5%) presentava una riduzione significativa del GFR e la percentuale saliva al 40% fra gli ultrasettantacinquenni. In questi soggetti, l'uso di farmaci secretagoghi può accrescere notevolmente il rischio di ipoglicemie^{6,7}. Nonostante ciò, circa un paziente su tre con GFR <60 ml/min è risultato in trattamento con sulfaniluree in tutte le fasce di età. A prescindere dal livello di GFR, nelle persone di età ≥ 75 anni trattate con un'associazione fra insulina e ipoglicemizzanti orali, lo schema terapeutico più frequente era rappresentato da metformina + sulfaniluree + insulina, adottato nel 40% dei casi.

Complessivamente, fra le persone di età superiore ai 74 anni (età media 80 anni), il 36% è risultato in terapia con le sulfaniluree e una quota addizionale del 13% è risultata in terapia con glinidi, nonostante questi farmaci non siano stati testati negli anziani e, da scheda tecnica, non siano considerati raccomandati in questa popolazione. Fra i soggetti più anziani in terapia combinata insulina + ipoglicemizzanti, uno su 5 è risultato trattato con insulina + glinidi.

Conclusioni

La produzione di dati e la loro diffusione fra i centri partecipanti agli *Annali* ha certamente rappresentato un importante stimolo al miglioramento della qualità dell'assistenza diabetologica negli ultimi anni³. Nonostante questi progressi, i margini di crescita rimangono ancora molto ampi e gli sforzi andranno concentrati soprattutto fra i pazienti con diagnosi recente e fra i più giovani, senza tuttavia trascurare le altre categorie di pazienti che certamente possono beneficiare di un trattamento più intensivo. Da questo punto di vista, un uso appropriato di farmaci con un elevato profilo di sicurezza può sicuramente aiutare a superare alcuni degli ostacoli più frequenti all'intensificazione terapeutica, vale a dire il rischio di ipoglicemie e l'aumento del peso corporeo^{8,9}.

Una maggiore attenzione deve essere inoltre rivolta all'appropriatezza prescrittiva soprattutto fra i soggetti più anziani, che rappresentano, e rappresenteranno sempre di più in futuro, una quota sostanziale delle persone con T2DM. In presenza di fragilità, sia essa legata all'età o alle condizioni cliniche, le scelte terapeutiche dovranno privilegiare sempre di più gli aspetti di sicurezza, anche a costo di pagare un prezzo in termini di raggiungimento dei target terapeutici desiderati. Questi aspetti vanno enfatizzati soprattutto alla luce dei grandi trial più recenti¹⁰⁻¹²,

che hanno messo seriamente in discussione la necessità di perseguire un controllo metabolico intensivo nelle popolazioni vulnerabili, evidenziando di converso tutti i rischi di morbilità e mortalità associati alle ipoglicemie. La disponibilità di un ampio ventaglio di opzioni terapeutiche, associata al concetto di 'terapia e obiettivi terapeutici personalizzati'¹³⁻¹⁵, potranno sicuramente rappresentare un importante progresso nella cura del diabete, con inevitabili ripercussioni positive sugli aspetti clinici, sociali ed economici della patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Cimino A, Fava D, Giorda C et al: AMD Annali 2011. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino 2011. Accessibile al seguente indirizzo: http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/
2. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A et al: Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008; 3: 2166-2168.
3. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A et al: AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabet Med* 2010; 27: 1041-1048.
4. Ceriello A: Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86 (Suppl 1): S2-S6.
5. Dailey G: Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2011; 33: 665-678.
6. Holstein A, Hammer C, Hahn M et al: Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 675-681.
7. Greco D, Pisciotto M, Gambina F, Maggio F: Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 215-219.
8. Grant R, Adams AS, Trinacty CM et al: Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care* 2007; 30: 807-812.
9. Hermansen K, Mortensen LS: Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 2007; 30: 1127-1142.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2545-2559.
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2560-2572.
12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al: VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *NEJM* 2009; 360: 129-139.
13. Ceriello A, Gallo M, Armentano V et al: Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 2012; Jan 4 [Epub ahead of print].
14. Prato SD, LaSalle J, Matthaes S et al: Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 295-304.
15. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al: Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-559.