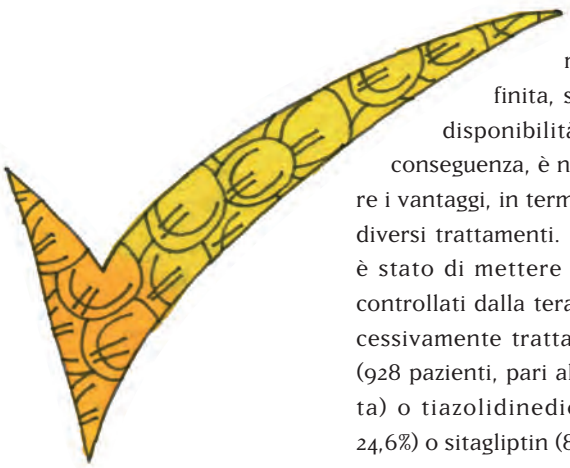
Esiti clinici e costi sanitari in pazienti diabetici non controllati da metformina e avviati al trattamento con inibitori della dipeptidil-peptidasi 4, sulfonamidi o tiazolidinedioni

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia metabolica che induce una significativa morbilità e mortalità cardiovascolare.

Le diverse linee guida raccomandano, quando l'adeguatezza dello stile di vita non è sufficiente a controllare i livelli glicemici, la metformina come farmaco orale di prima scelta. Al contrario, nel caso in cui anche la metformina non sia in grado di ottenere adeguati livelli di glicemia, non vi sono indicazioni specifiche su quale farmaco associare fra le diverse opzioni oggi presenti sul mercato.

La tendenza all'incremento dell'incidenza del diabete tipo 2 e la disponibilità di nuove e più costose classi di farmaci per il suo trattamento rendono quanto mai attuali le valutazioni economiche alla luce della definita, spesso non incrementabile, disponibilità di risorse finanziarie. Di conseguenza, è necessario cercare di definire i vantaggi, in termini di efficacia, e i costi dei diversi trattamenti. Lo scopo di questo lavoro* è stato di mettere a confronto pazienti non controllati dalla terapia con metformina e successivamente trattati associando sulfonamidi (928 pazienti, pari al 69,2% della coorte valutata) o tiazolidinedioni (330 pazienti, pari al 24,6%) o sitagliptin (83 pazienti, pari al 6,2%).



Integrando database amministrativi (farmaceutico territoriale, farmaceutico in erogazione diretta, nosologica ospedaliera, specialistica ambulatoriale) e clinici (laboratorio analisi), abbiamo costruito un database cronologico individuale al fine di caratterizzare i pazienti (età, genere, pregressi eventi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica, concomitanti terapie con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antinfiammatori e farmaci per le vie ostruttive delle vie respiratorie) e di definire, in un follow-up di 18 mesi successivi all'instaurazione di una terapia ipoglicemizzante di associazione, l'aderenza al trattamento farmacologico e gli esiti clinici (ricoveri ospedalieri e visite ambulatoriali).

Il livello di aderenza è stato calcolato utilizzando il '*medication possession ratio*' (MPR), che rappresenta la proporzione di giorni nel periodo in valutazione in cui i pazienti hanno assunto il farmaco. Aderenti sono stati definiti i pazienti con un MPR ≥80%. I pazienti trattati con sitagliptin, a confronto con i pazienti trattati con sulfonamidi e tiazolidinedioni, erano più giovani (età media 56,2 anni versus 66,1 anni e 63,2 anni, rispettivamente), avevano una minore prevalenza di precedenti eventi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica (4,8% versus 15,2% e 10,9%, rispettivamente) e avevano usato più classi di antidiabetici orali (1,6 versus 1,2 e 1,3, rispettivamente). Non erano invece presenti differenze significative di genere, di prevalenza di trattamento con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antinfiammatori e farmaci per le vie ostruttive delle vie respiratorie, di livelli, glicemia ed emoglobina glicata (8,3% versus 8,1% e 8,0%, rispettivamente). Gli esiti valutati sono stati la variazione dei livelli di emoglobina glicata, il ricorso a prestazioni ambulatoriali specialistiche e/o laboratoristiche-strumentali e a ospedalizzazioni per motivi direttamente correlati alla malattia diabetica e/o per motivi cardiovascolari. I costi sono stati determinati come prezzo di acquisto per i trattamenti farmacologici e come tariffa per le prestazioni ambulatoriali e le ospedalizzazioni. Il trattamento farmacologico ha portato ad una significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata nelle tre modalità di terapia di associazione alla metformina valutate (da 8,2% ± 1,3% a 7,5% ± 0,9% nei pazienti trattati con sitagliptin, da 8,1% ± 1,6% a 7,5% ± 1,2% nei pazienti trattati con sulfonamidi, e da 8,0% ± 1,3% a 7,3% ± 1,0% nei pazienti trattati con tiazolidinedioni).

I pazienti trattati con sitagliptin hanno evidenziato dei livelli di aderenza uguali o superiori all'80% significativamente maggiori rispetto ai pazienti trattati con gli altri farmaci (Tabella 1). Un'analisi multivariata, che ha considerato i possibili fattori confondenti (età, genere, indice di Charlson, pregresse ospedalizzazioni, presenza di trattamento con ipolipemizzanti e/o

*Degli Esposti L, Saragoni S, Degli Esposti E, Buda S. Clinical outcomes and health care costs evaluation of sulfonamides and thiazolinediones compared with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of uncontrolled diabetes. Presentato all'Ispor, 16th Annual European Congress, Dublino, 2-6 novembre 2013.

antipertensivi, antifiammatori e farmaci per le vie ostruttive delle vie respiratorie, livelli di emoglobina glicata all'inizio del trattamento ipoglicemizzante in associazione, numero di farmaci ipoglicemizzanti utilizzati precedentemente) ha confermato la migliore aderenza al trattamento con sitagliptin. I pazienti in terapia con sitagliptin hanno mostrato nei 18 mesi di osservazione un rischio di comparsa di evento combinato (ricoveri per motivi cardiovascolari e/o motivi correlati direttamente alla malattia diabetica) inferiore rispetto ai pazienti trattati con sulfonamidi e tiazolidinedioni (1,64 eventi per anno-persona vs 10,42 e 7,16 eventi per anno-persona, rispettivamente). Un profilo simile è stato osservato anche considerando separatamente i ricoveri per motivi cardiovascolari (1,64 eventi per anno-persona nei pazienti trattati con sitagliptin versus 6,41 eventi per anno-persona nei pazienti trattati con sulfonamidi e 5,54 nei pazienti trattati con tiazolidinedioni). La regressione multivariata di Poisson, dopo avere corretto per i possibili fattori confondenti, ha confermato il rischio inferiore di eventi nei pazienti trattati con sitagliptin rispetto alle altre due modalità di trattamento. Il costo annuale di utilizzo di risorse inerenti alla patologia diabetica nel primo anno di osservazione è stato di euro 972,27 nel gruppo sitagliptin; euro 706,62 nel gruppo sulfonamidi, e di euro 907,55 nel gruppo tiazolidinedioni (Tabella 2). Dopo aver aggiustato per i fattori confondenti, il modello lineare generalizzato ha evidenziato che, rispetto al costo medio del gruppo sitagliptin, i costi medi degli altri due gruppi non sono risultati significativamente inferiori. Va segnalato che il costo medio calcolato non include i costi dei dispositivi medici per il controllo della glicemia. Il costo annuale del trattamento farmacologico con sitagliptin è risultato superiore a quello con sulfonamidi o tiazolidinedioni (Tabella 2); mentre la riduzione di ospedalizzazioni osservata implica minori costi per i ricoveri ospedalieri. In conclusione, nei pazienti con diabete tipo 2 trattati con metformina e non adeguatamente controllati dalla terapia in atto, l'associazione con sitagliptin, sulfonamidi o tiazolidinedioni riduce in modo significativo e simile i livelli di emoglobina glicata. Il sitagliptin, rispetto alle altre due modalità di trattamento, sembra ridurre l'incidenza di ricoveri ospedalieri sia legati alla gestione della malattia diabetica sia dovuti alla comparsa di complicanze cardiovascolari. In termini di costi, anche se il periodo di valutazione è stato di un solo anno, abbiamo osservato un'entità di costi diretti, a carico quindi del Servizio Sanitario Nazionale, non significativamente differente nei tre gruppi.

TABELLA 1 ADERENZA AL TRATTAMENTO NEL PERIODO DI OSSERVAZIONE

Aderenza	Pazienti in trattamento con metformina associata con		
	sitagliptin	sulfonamidi	tiazolidinedioni
<40%	6,0	10,0	9,0
40-79%	14,5	36,2	28,2
>80%	79,5	53,9	62,8

TABELLA 2 COSTI MEDI ANNUALI INERENTI (ESPRESSI IN EURO) PER ANNO DI OSSERVAZIONE

Costi	Pazienti in trattamento con metformina associata con		
	sitagliptin	sulfonamidi	tiazolidinedioni
Farmaci	765,62	186,43	449,78
Prestazioni ambulatoriali	138,05	147,96	129,12
Ricoveri ospedalieri	68,43	372,22	328,64
Totale	972,27	706,62	907,55

Luca Degli Esposti, Stefania Saragoni, Ezio Degli Esposti, Stefano Buda
CliCon, Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna