

Regione Marche e gestione del diabete mellito di tipo 2: ruolo della terapia orale

Massimiliano Petrelli^{1,2}, Giulia Giancola², Maria Fazi³, Claudio Martini¹, Giovanni Dall'Asta³

¹ARS Marche, ²Clinica Endocrinologia AOU Ospedali riuniti di Ancona, ³MSD Italia

INTRODUZIONE

L'allocazione di risorse per migliorare la salute pubblica costituisce un investimento a impatto positivo sui sistemi sanitari e sull'intera produttività nazionale, in linea con il razionale alla base del 'Fiscal impact approach' e con la posizione del WHO.

Per poter investire in salute, allocando le limitate risorse disponibili, occorre disporre di tecnologie e farmaci sempre più innovativi, in grado di rispondere in maniera appropriata alle attuali esigenze epidemiologiche e demografiche, attraverso adeguati investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S).

Ritenere l'innovazione un investimento per il Paese richiede un cambiamento culturale che consideri il valore associato all'innovazione in funzione del suo impatto sul sistema sotto il profilo clinico, economico, sociale ed etico, secondo un approccio olistico multidisciplinare che superi la logica dei silos. Si dovrebbe passare da un'ottica che vede le risorse allocate in sanità come semplici costi a un'ottica che le legga come opportunità volte a capitalizzare, nel medio-lungo periodo, i benefici economici non solo del settore salute ma anche dell'intero Paese.

L'elevata incertezza, associata al lungo processo di R&S, e i rischi di fallimento hanno portato molte aziende, precedentemente coinvolte nello sviluppo degli antibiotici, all'abbandono della ricerca in tale area.

Secondo il Global Observatory on Health Research and Development del WHO, investire in R&S per scoprire e sviluppare farmaci e vaccini è la chiave per poter erogare un'assistenza sanitaria di qualità a livello globale, garantendo una copertura sanitaria universale.

In questa cornice la gestione delle patologie croniche non trasmissibili, spesso diagnosticate in fase avanzata quando le complicanze sono ormai presenti, ha un enorme impatto economico in quanto assorbe il 70-80% delle risorse sanitarie di un Paese, costituendo un importante problema di sanità pubblica.

Per affrontare questa emergenza, WHO propone di investire in azioni mirate, in modo da ottenere benefici sia in termini di minore mortalità, morbilità, complicanze e relativi costi evitati, sia in termini di aumento dell'occupazione e della produttività di ogni Paese, con conseguente impatto positivo sul PIL^{1,2}.

DIABETE MELLITO: UNA PRIORITÀ DI SALUTE PUBBLICA

Il diabete mellito (DM) è una delle patologie croniche più diffuse e costituisce una delle più rilevanti e costose malattie sociali, soprattutto per il suo carattere di cronicità, per la tendenza a determinare complicanze, per il progressivo spostamento dell'insorgenza verso le età giovanili e per l'aumento di incidenza dovuto alle abitudini di vita e all'invecchiamento della popolazione.

Per gli elevati costi sanitari associati alle complicanze e l'aumento costante del numero di persone colpite, il WHO ha inserito il DM tra le patologie su cui maggiormente investire economicamente: i costi per la sua cura rappresentano una quota costantemente in aumento nei budget di tutti i Paesi (il consumo di risorse sanitarie delle persone con diabete, senza considerare la presenza di complicanze, è 2,5 volte superiore rispetto a quello delle persone non diabetiche di pari età e sesso)³.

L'entità del costo della malattia diabetica è riconducibile a tre voci:

1. costi diretti (prestazioni, farmaci, device, ricoveri etc. Attualmente il diabete occupa il secondo posto tra le patologie per i più alti costi diretti);
2. costi indiretti (perdita di produttività);
3. costi intangibili (peggiore della qualità di vita).

Gli investimenti nel campo del diabete hanno subito un significativo rallentamento dal 2020, in seguito alla pandemia da covid-19 che ha messo a dura prova il sistema sanitario di tutti i Paesi.

Da una parte, per affrontare il problema della saturazione degli ospedali e dei reparti di terapia intensiva, è stato necessario ridefinire procedure e percorsi per i pazienti covid-19 e gestire i pazienti contagiati meno gravi presso il loro domicilio.

Dall'altra parte, sia a livello internazionale che nazionale, la pandemia e i lockdown hanno avuto importanti ricadute sull'avvio dei nuovi trattamenti e sull'accesso alle visite dei pazienti non-covid, affetti da altre patologie (oncologiche, cardiologiche, metaboliche, respiratorie), con conseguenze rilevanti sulla salute dei cittadini e sull'organizzazione del sistema sanitario.

La spesa italiana per il trattamento dei pazienti diabetici rappresenta circa il 10% della spesa europea e più di tre quarti della spesa totale interessa la fascia di età tra 50 e 80 anni, con un maggior peso per le donne³.

Visto l'impatto economico di tale patologia, è fondamentale individuare azioni che riducano la spesa correlata, coniugando appropriatezza e buoni *outcome* clinici, con miglioramento del compenso glicometabolico e riduzione dell'incidenza della patologia e delle sue complicanze che rappresentano di per sé la maggior voce della spesa sanitaria per il diabete.

La prevenzione, intesa in tutte le sue forme (primaria, con campagne di educazione sanitaria, secondaria per l'identificazione precoce, terziaria per la prevenzione delle possibili complicanze), rappresenta un aspetto fondamentale per ridurre il *burden* epidemiologico ed economico del DM, così come altrettanto importante è promuovere sempre di più la presa in carico integrata del paziente diabetico tra medico di medicina generale (MMG) e specialista diabetologo.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (DMT2): I NUOVI FARMACI ORALI

Nel campo della lotta e della prevenzione al diabete, la scienza ha compiuto progressi notevoli se si considera che solo poco più di 100 anni fa due scienziati canadesi isolarono per primi l'estratto di insulina e oggi, grazie all'*advanced hybrid closed loop*, si è a un passo dal tanto atteso pancreas artificiale. Anche il diabete mellito di tipo 2 (DMt2) ha beneficiato dei progressi scientifici, grazie allo sviluppo del monitoraggio continuo del glucosio e alla possibilità di scaricare dati che possono essere condivisi con il team curante per una maggiore consapevolezza e maggior controllo della patologia, ma soprattutto grazie ai nuovi farmaci orali (DPP4-i, SGLT2-i) e iniettivi (GLP1-RA), in grado di agire sul compenso metabolico, sulla prevenzione e sul miglioramento delle complicanze, con benefici talora indipendenti dal controllo glicemico. L'utilizzo delle nuove tecnologie e dei nuovi farmaci ha dimostrato, oltre a un significativo miglioramento degli outcome clinici e della qualità di vita, anche importanti risparmi sui costi complessivi di gestione.

Negli ultimi anni l'introduzione dei farmaci innovativi ha portato un incremento della spesa nel breve termine rispetto ai farmaci di più vecchio utilizzo, se si esaminano singolarmente le voci della spesa farmacologica. Ma la spesa legata al diabete risulta notevolmente ridotta se si considerano il maggior numero di pazienti a target, la riduzione della prescrizione della terapia insulinica e i presidi a essa connessi (lancette, aghi, strisce) e la diminuzione delle complicanze a lungo termine.

Nel caso specifico dei DPP4-i vs le sulfaniluree (SU), numerosi studi hanno garantito l'efficacia e la sicurezza dei DPP4-i, rendendoli prescrivibili agli anziani che rappresentano la maggior parte della popolazione diabetica. Il vantaggio clinico si riflette in una riduzione delle complicanze ipoglicemiche, dovute all'uso pregresso delle SU, e in un incremento della *compliance* da parte del paziente, grazie alla facilità della somministrazione (rispetto ai farmaci appartenenti alla classe innovativa dei GLP1-RA) e ai ridotti effetti collaterali⁴ (rispetto alla classe innovativa degli SGLT2-i).

DIABETE MELLITO: IL RUOLO DELL'ASSISTENZA MULTIDISCIPLINARE

Nell'ambito della prevenzione secondaria e terziaria, oltre alla terapia farmacologica, è essenziale anche un'assistenza multidisciplinare: in una efficace gestione della malattia diabetica è, infatti, cruciale il ruolo integrato dei vari professionisti, che devono lavorare in team, e devono essere frequentemente aggiornati sui benefici clinici ed economici delle nuove strategie terapeutiche del DM. L'importanza della cooperazione tra i professionisti del SSN è stata ribadita anche dalla Nota 100 che, considerati i notevoli benefici clinici e la riduzione dei costi legati alle complicanze che ne derivano, indica la necessità di intervenire con una modifica terapeutica a un valore di glicata superiore al 7% (53 mmol/mol). La Nota sottolinea la rilevanza del controllo glicometabolico per la prevenzione delle complicanze e del peggioramento e consente la prescrizione dei farmaci innovativi per il DMt2 anche ai MMG e a specialisti non diabetologi: ad esempio, se un nefrologo prescrive un SGLT2i e toglie un diuretico, qualsiasi altro medico che modificherà poi la terapia eliminando SGLT2i, dovrà considerare una rivalutazione nefrologica per reimpostare eventualmente la terapia diuretica.

DIABETE MELLITO: INNOVAZIONE DIGITALE E TELEMEDICINA

L'informatizzazione e la digitalizzazione dei servizi sanitari, in grado di garantire l'interoperabilità e la possibilità di scambio di dati tra professionisti, è prioritaria nell'ottica di una gestione integrata del paziente diabetico. La creazione di dispositivi di monitoraggio sempre più precisi e smart, che consentono il controllo dell'andamento glicemico, e la possibilità di comunicare con la cartella clinica digitale del paziente hanno favorito una maggiore consapevolezza da parte del clinico e del paziente rispetto all'evolversi della patologia. E in questo processo è fondamentale il ruolo la telemedicina, che offre l'opportunità di una valutazione a distanza che consente al medico di intervenire con suggerimenti terapeutici mirati, e che si è dimostrata essenziale anche durante la pandemia.

L'impatto pandemico sui pazienti diabetici non va infatti sottovalutato, se si considera che un terzo dei pazienti con infezione da Sars-CoV-2 è diabetico. La diffusione di Sars-CoV-2 ha messo in evidenza come il tema della gestione della cronicità sia fondamentale⁵ e ha evidenziato le difficoltà annesse alla terapia di patologie croniche, tra cui il DM. Le maggiori problematiche hanno riguardato, ad esempio, la difficoltà nel redigere nuovi piani terapeutici (prima della Nota 100), determinando spesso una inerzia terapeutica, o la complessità nel gestire le ipoglicemie in pazienti in terapia con SU o glinidi (che, seguendo le recenti linee guida per il trattamento del DMt2, vanno progressivamente deprecritti per il rischio ipoglicemico e per i relativi costi), considerato il ridotto accesso alle cure.

In molti casi, nel periodo pandemico si è assistito a un peggioramento del compenso glicometabolico per l'aumentata sedentarietà, per l'innalzamento glicemico associato allo stress pandemico o alle terapie con steroidi utilizzate in caso di infezione severa da Sars-CoV-2 e per il minor accesso alle cure, con conseguente aumento di complicanze secondarie e dei successivi costi annessi. Grazie alla telemedicina, indispensabile durante la pandemia per gestire il paziente diabetico a distanza mantenendo elevata la sua *compliance*, si è evitata l'inerzia terapeutica e sono state consentite modifiche delle terapie con l'introduzione anche dei farmaci innovativi. La prescrizione dei farmaci DPP4-i è infatti di più facile attuazione in quanto non necessita di istruzioni e di una formazione specifica, come nel caso dei GLP1-RA (oltre ad avere una maggiore aderenza⁶ rispetto alla terapia iniettiva della maggior parte dei GLP1-RA), né di specifiche raccomandazioni come nel caso dell'idratazione in corso di terapia con SGLT2-i.

Non si può nascondere però che durante il periodo di lockdown si sono evidenziate a livello nazionale sia alcune inefficienze dei sistemi di telemedicina, non sempre pronti a risolvere le richieste reali e pressanti dei diabetologi, sia carenze conoscitive degli stessi diabetologi rispetto agli strumenti telematici disponibili sul mercato e potenzialmente utilizzabili⁷.

DIABETE MELLITO: I DATI DELLA REGIONE MARCHE

Nella Regione Marche (dati del 2019) vi sono circa 90.000 pazienti affetti da DM, con una prevalenza leggermente inferiore rispetto alla media italiana⁸. Di questi, circa 66.000 sono seguiti dai Centri Diabetologici Marchigiani, mentre i restanti 24.000 sono

assistiti dai MMG. La prima linea di trattamento, oltre alla dieta e all'esercizio fisico, prevede l'utilizzo della metformina e, eventualmente, di altri farmaci in caso di non controllo glicemico o di intolleranza.

Rispetto alle terapie a oggi disponibili dopo il fallimento della metformina, il 17% dei pazienti è trattato con farmaci tradizionali, come sulfaniluree (SU) e glinidi, sconsigliati però dalle più recenti linee guida (linee guida AMD-SID-2021) a causa del maggior numero di ipoglicemie, eventi cardiovascolari e mortalità rispetto alle nuove classi di antidiabetici orali (tra cui DPP4-i, SGLT2i e GLP1-RA).

La prevenzione delle complicanze mediante un più ampio e precoce utilizzo di questi farmaci innovativi permetterebbe, oltre a migliorare la qualità di cura, anche ingenti risparmi per il SSR⁸, considerando che circa il 60% dei costi di gestione è legato ai costi di ospedalizzazione per eventi diabete-correlati.

Nel dettaglio, una recente analisi economica, condotta dalla Scuola Sant'Anna di Pisa⁹, adattata al contesto della Regione Marche su una coorte di circa 13.500 pazienti non a target con sola metformina, stima che un maggiore impiego dei DPP4-i rispetto alle SU consentirebbe, su un orizzonte temporale di 3 anni, di:

- evitare 3.629 eventi ipoglicemici^{4, 10} (di cui circa 881 severi) e oltre 200 eventi cardiovascolari maggiori¹¹⁻¹³ (vedi figura);
- risparmiare, sotto il profilo economico, oltre 3 milioni di euro (vedi figura).

Già nel 2009 la Regione Marche, con l'approvazione del modello di rete regionale, è stata tra le prime Regioni a dotarsi di una normativa di organizzazione 'in rete' dell'assistenza a pazienti diabetici. Tale assistenza viene fornita attraverso un modello di gestione integrata fra MMG e diabetologi, articolato in tre livelli in base alle specifiche condizioni del paziente e all'intensità di cura necessaria, che favorisce l'integrazione ospedale-territorio e fa leva sul MMG come *gatekeeper* del sistema.

REGIONE MARCHE: IL SISTEMA INFORMATIZZATO SMART DIGITAL CLINIC

L'esperienza marchigiana ha mostrato come la creazione di una rete di centri specialistici a prevalente attività ambulatoriale mediante il sistema informatizzato Smart Digital Clinic – con un continuo scambio di informazioni condivise in rete, raccolte e registrate in maniera omogenea – abbia determinato importanti miglioramenti nel controllo della malattia diabetica e delle sue complicanze. In questo ambito la Regione Marche è stata una delle più lungimiranti, in quanto è stata tra le prime a essersi dotata di un'organizzazione in rete. L'utilizzo della cartella informatizzata regionale consente infatti di trattare con maggiore consapevolezza il singolo paziente, confrontando e monitorando l'andamento clinico e biochimico nel tempo, registrando lo storico delle terapie farmacologiche attuate e consentendo anche statistiche che valutino come l'impiego di una determinata terapia possa aver influito in maniera più o meno significativa su un parametro clinico e/o biochimico. Un ulteriore vantaggio dei dati in rete è rappresentato dal fatto che i vari centri antidiabetici possono intercambiarsi nella cura dello stesso paziente, avendo accesso alla sua cartella clinica informatizzata. Dalle rilevazioni biennali degli "Standard

di cura italiani del DM" effettuati da AMD, la Regione Marche si posiziona sempre in alto nelle classifiche per ogni indicatore analizzato, per quanto, dai dati ISTAT, non rientri tra le prime tre regioni italiane.

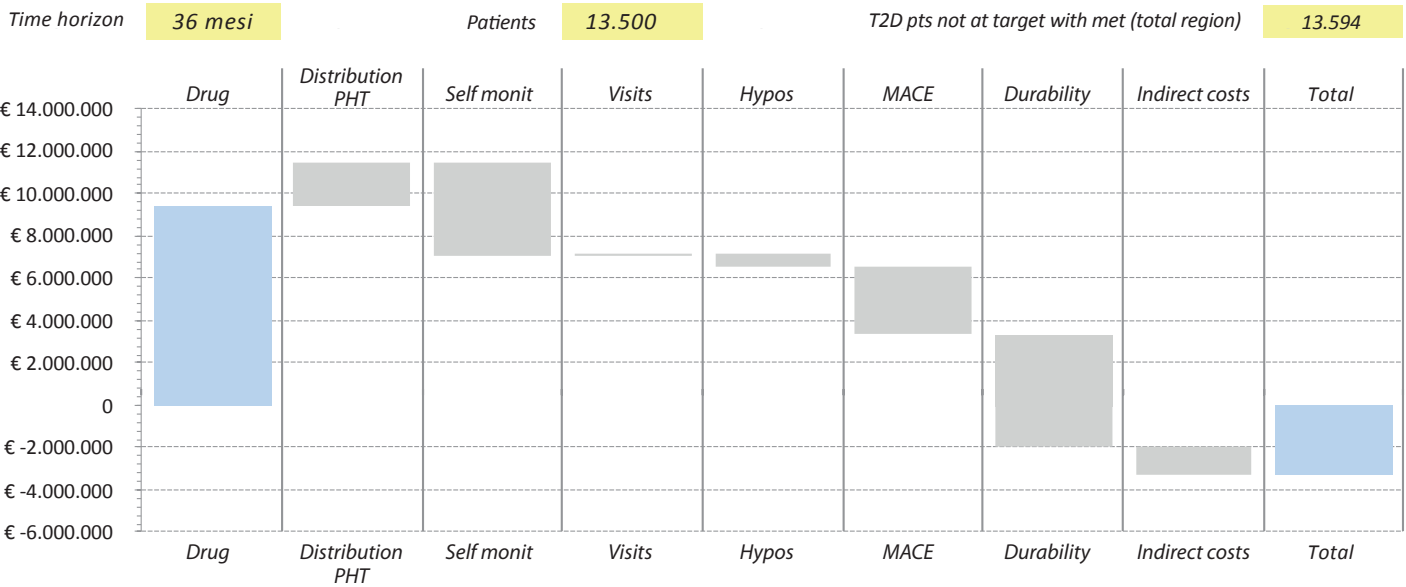
REGIONE MARCHE: ALL'AVANGUARDIA CON IL SERVIZIO DI TELEVISITA/TELESALUTE

La Regione Marche ha adottato la telemedicina sin dalle fasi più precoci della pandemia: questo ha permesso di mantenere elevata la *compliance* del paziente, di ridurre lo sviluppo di complicanze e i costi successivi a esse correlati, di evitare l'inerzia terapeutica¹⁴ (grazie alla possibilità di "facile" prescrizione di DPP4-i), di migliorare il compenso glicometabolico. La tempestiva attivazione del servizio di tele visita/telesalute ha garantito, per quanto possibile, la continuità delle cure e dell'assistenza a cui le persone hanno diritto. Nello stato emergenziale dettato dalla pandemia, tale servizio si è configurato come un efficace strumento di gestione in sicurezza del paziente, che si trovava isolato nel proprio domicilio per le necessarie norme di distanziamento sociale. A titolo precauzionale, viene invece sconsigliato l'utilizzo dei servizi in tele visita/telesalute ai pazienti al primo accesso (anche se la tele visita potrebbe rappresentare una modalità di informazione al paziente in modo tale che si presenti poi successivamente di persona con tutta la documentazione necessaria per l'inquadramento diagnostico-terapeutico), ai pazienti cronici con stato di coscienza alterato/dispnea a riposo/pressione sistolica minore o uguale a 100 mmHg/situazioni che richiedano un intervento urgente – in questi casi il paziente va avviato a ricovero ospedaliero in urgenza –, ai pazienti con patologie acute o riacutizzazioni di patologie croniche in atto, ai pazienti con patologie croniche e fragilità o con disabilità che rendano imprudente la permanenza a domicilio⁷.

CONCLUSIONI

Il DM è una patologia in continua crescita e ha un enorme impatto economico. L'utilizzo di farmaci innovativi e l'applicazione delle tecnologie si traducono in una riduzione delle complicanze e dei costi a lungo termine. Prerequisito indispensabile per un utilizzo efficace delle innovazioni tecnologiche sono la condivisione e l'integrazione di dati ed esperienze tra medici e tra medici e pazienti, in un percorso di reciproca collaborazione che ha come fine il controllo della malattia e il benessere della persona con DM, ma anche un adeguato addestramento del paziente e un continuo aggiornamento del medico. L'evolvere e l'affinarsi delle conoscenze tecnologiche con la continua diffusione delle reti telematiche ha permesso in periodo pandemico una modifica delle modalità di erogazione delle cure, consentendo al paziente di rimanere in sicurezza presso il proprio domicilio e di ricevere le dovute cure. La Regione Marche si è mostrata all'avanguardia grazie all'utilizzo del sistema informatizzato Smart Digital Clinic, che ha reso possibile una rapida modalità di registrazione e visualizzazione dei dati, ed è risultata performante nel comprendere l'importanza e il vantaggio dell'utilizzo dei nuovi farmaci come i DPP4-i, in termini di diminuzione delle complicanze e della spesa sanitaria a lungo termine, già prima della pubblicazione delle ultime linee guida per il trattamento del DMt2, che sottolineano la necessità di ridurre l'uso delle

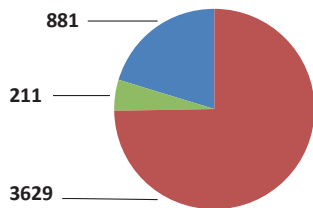
COST-CONSEQUENCE ANALYSIS RESULTS



Delta	€9.397.006	€2.123.217	(€4.504.686)	€185.439	(€669.529)	(€3.172.688)	(€5.358.084)	(€1.265.123)	(€3.264.448)
Cumulative	€9.397.006	€11.520.223	€7.015.537	€7.200.976	€6.531.447	€3.358.759	(€1.999.325)	(€3.264.448)	(€3.264.448)

Eventi evitati

Severe hypos	881
NS hypos	3629
MACE	211



	Diff	SITA	SU (choice)
Drug	€ 9.397.006	€ 10.622.210	€ 1.225.205
Distribution PHT	€ 2.123.217	€ 2.123.217	€ 0
Self monit	(€ 4.504.686)	€ 0	€ 4.504.686
Visits	€ 185.439	€ 964.062	€ 778.623
Hypos	(€ 669.529)	€ 174.992	€ 844.522
MACE	(€ 3.172.688)	€ 0	€ 3.172.688
Durability	(€ 5.358.084)	€ 10.761.222	€ 16.119.306
Indirect costs	(€ 1.265.123)	€ 290.855	€ 1.555.978
Total	(€ 3.264.448)	€ 24.936.558	€ 28.201.006

Drug	<input type="checkbox"/>
Distribution PHT	<input checked="" type="checkbox"/> Include
Self monit	<input checked="" type="checkbox"/> Include
Visits	<input checked="" type="checkbox"/> Include
Hypos	<input checked="" type="checkbox"/> Include
MACE	<input checked="" type="checkbox"/> Include
Durability	<input checked="" type="checkbox"/> Include
Indirect costs	<input checked="" type="checkbox"/> Include

Risultati a 36 mesi su una coorte di circa 13.500 soggetti diabetici non a target con sola metformina nella Regione Marche. Modificata da Lorenzoni et al⁷.

SU e delle glinidi. Non bisogna però dimenticare che la relazione interpersonale con il paziente è e deve rimanere il fulcro dell'assistenza. Bisogna quindi evitare che le tendenze ipertecnologiche ci rendano tecnicamente migliori ma empaticamente inadeguati.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. 16 September 2022.
3. Commissione Nazionale Diabete. Piano sulla malattia diabetica. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
4. AMD. Standard di cura del diabete mellito AMD-SID 2018. <https://aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/>.
5. Value in Health Technology and Academy for Leadership and Innovation. La gestione value-based della persona con diabete attraverso l'utilizzo di strumenti di monitoraggio innovativi. 2021. <https://osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2021/05/LA-GESTIONE-VALUE-BASED-DELLA-PERSONA-CON-DIABETE-ATTRAVERSO-L%E2%80%99UTILIZZO-DI-STRUMENTI-DI-MONITORAGGIO-INNOVATIVI.pdf>.
6. Valensi P, de Pouvourville G, Benard N et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab* 2015; 41 (3): 231-238.

7. AMD-SID-SIE. Caratteristiche tecniche dei prodotti attualmente disponibili per assistenza a distanza (e/o telemedicina) in diabetologia. 2020. <https://www.siditalia.it/news/2928-05-11-2020-documento-amd-sid-sie-caratteristiche-tecniche-dei-prodotti-attualmente-disponibili-per-assistenza-a-distanza-e-o-telemedicina-in-diabetologia>.
8. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019, Volume XXXI, Collana Rapporti Arno
9. Lorenzoni V, Baccetti F, Genovese S, Torre E, Turchetti G. Cost-consequence analysis of sitagliptin versus sulphonylureas as add-on therapy for the treatment of diabetic patients in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017; 9: 699-710.
10. Marchesini G, Veronese G, Forlani G et al. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: the HYPOTHESIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24 (11): 1181-1188.
11. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 117: 39-47.
12. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (10): 977-983.
13. O'Brien MJ, Karam SL, Wallia A et al. Association of second-line antidiabetic medications with cardiovascular events among insured adults with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2018; 1 (8): 186125.
14. IBDO. Italian Barometer Diabetes Report. 2011. <https://www.diabete.com/11th-italian-diabetes-obesity-barometer-report/>.