

frammenti Educational



RISCHIO CARDIOVASCOLARE E DIABETE DI TIPO 2

**ESPERIENZE D'USO E MODELLI DI CURA
IN REGIONE LOMBARDIA**

frammenti Educational

FRAMMENTI

Periodico dei Farmacisti e dei Manager
del Servizio sanitario nazionale

Num. 42

Registrazione Tribunale di Verona n. 1764
in data 12.07.2007

Iscrizione ROC n. 28627 del 31.03.2017

Direttore responsabile

Gianluigi Cussotto

Responsabile di redazione

Paola Arosio

Editore

Edizioni Maya Idee

Via Saval, 25 37124 Verona

Tel 045 8352382 Fax 045 8305399

Questo periodico è associato
all'Unione Stampa Periodica Italiana

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una patologia a eziopatogenesi multifattoriale fortemente in crescita a livello mondiale, soprattutto nei paesi industrializzati. L'incremento del numero di persone con diabete di tipo 2 è favorito dall'aumento dell'età media della popolazione e dalla diffusione di stili di vita sedentari, spesso accompagnati da abitudini alimentari scorrette.

Il diabete di tipo 2 è considerato una patologia che avrà un grande peso sociale ed economico nei prossimi anni, sia perché si tratta di una malattia cronica con una crescente diffusione anche in età giovanile, sia perché è spesso legata a complicanze che, a loro volta, richiedono trattamenti dedicati. Tra le possibili complicanze, quelle vascolari risultano essere la causa maggiore di mortalità tra i pazienti diabetici: il 50% dei decessi è causato da patologie cardiovascolari.

Oltre all'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare il diabete di tipo 2 si caratterizza per l'insorgenza precoce, nel decorso clinico della patologia, di alterazioni funzionali e strutturali di organi chiave per l'omeostasi cardiovascolare. In particolare, si evidenziano, per precocità d'insorgenza, le alterazioni vascolari del microcircolo, specie coronarico, e la compromissione delle funzioni renali.

La diffusione dei casi di diabete a cui stiamo assistendo, tra qualche anno, sarà probabilmente seguita da una esplosione di malattie cardiovascolari data l'elevata frequenza di queste manifestazioni nei pazienti diabetici. Pertanto è

senz'altro importante implementare strategie di intervento mirate alla prevenzione del diabete, ma è altrettanto importante adoperarsi per una efficace prevenzione primaria e secondaria delle complicanze cardiovascolari nelle persone in cui il diabete è già stato diagnosticato.

Negli ultimi anni la cura di questa malattia si è

arricchita non solo di nuove molecole ma anche di nuove classi farmacologiche (per esempio gli SGLT2-inibitori), in grado di agire sia sul compenso glicemico che su una serie di fattori che possono concorrere alla riduzione del rischio cardiovascolare, con una maggiore soddisfazione del paziente e conseguente aderenza alle cure.



È stato costituito un gruppo di lavoro composto da Diabetologi provenienti da diverse Aziende Sanitarie della Regione Lombardia, coordinato da una faculty, con l'obiettivo di condividere esperienze e opinioni sul rischio cardiovascolare del paziente con diabete di tipo 2 nella *real-life* e sui benefici ottenibili dall'adozione di SGLT-2 inibitori nelle terapie.

In occasione di due workshop ai quali hanno preso parte i 18 partecipanti, a conferma di quanto emerso dalle esperienze dirette degli specialisti, sono stati presentati e analizzati gli esiti di alcuni studi *real-world evidence* che hanno evidenziato miglioramenti di fattori fortemente connessi al rischio cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2 a seguito della introduzione SGLT2-inibitori.

Per contestualizzare maggiormente gli esiti del percorso, i partecipanti sono stati coinvolti in una *survey* finalizzata a inquadrare i fattori che possono avere un peso nella definizione della terapia per i pazienti con diabete di tipo 2 e a individuare gli aspetti del percorso diagnostico terapeutico e assistenziale che dovrebbero essere maggiormente presidiati.

La presente pubblicazione nasce con la finalità di rendere fruibile l'esito di questo percorso, articolato su scambi di esperienze e raccolta di opinioni tra specialisti che quotidianamente seguono pazienti diabetici e che, con la loro esperienza, possono contribuire ad arricchire le conoscenze sui possibili impatti di classi di molecole di recente introduzione in Italia nella cura del diabete.



DAGLI STUDI RCT AGLI STUDI REAL-WORLD: PARADIGMI ED ESPERIENZE

Farmaci di nuova introduzione per la cura di una patologia, come gli SGLT2-inibitori per il diabete di tipo 2, seguono precisi percorsi autorizzativi e prevedono lo sviluppo di studi clinici finalizzati a dimostrare l'efficacia del farmaco stesso.

Gli studi clinici vengono effettuati su un campione di pazienti selezionati, le cui dimensioni sono limitate così come la durata dello studio. Nonostante questi aspetti, essi sono di fatto lo strumento più idoneo ad oggi per la valutazione dell'efficacia di un trattamento.

Presentano però alcuni limiti tra cui il più evidente è quello di fotografare la risposta a un farmaco da parte di un campione selezionato di pazienti che può non corrispondere alla reale popolazione a cui il farmaco è destinato. Tale popolazione può infatti presentare una maggiore eterogeneità del quadro clinico, con patologie concomitanti e relative terapie in atto; può inoltre essere inserita in ambiti clinico-assistenziali differenti con caratteristiche organizzative diverse che possono influenzare la risposta di ogni singolo paziente alla terapia.

Per quantificare l'*effectiveness* (adeguatezza) di un nuovo trattamento è quindi sempre più necessario ricorrere a studi *real-world evidence* che forniscono *real-world data* in grado di fotografare la risposta a un farmaco da parte di un numero elevato di pazienti nelle reali condizioni di utilizzo del farmaco stesso.

Tali studi presentano anch'essi alcuni limiti legati soprattutto alla qualità dei dati (talvolta di li-

vello inferiore rispetto a quelli disponibili da uno studio clinico randomizzato) e alle risorse umane, tecniche ed economiche necessarie per raccogliere e gestire una mole di dati e informazioni molto elevata, dovuta alla numerosità dei pazienti e dei centri coinvolti.

D'altro canto, è indubbio che la disponibilità di *real-world data* garantisce non solo una visione maggiormente accurata della risposta a un farmaco da parte di una popolazione target, ma anche dati e informazioni utili a valutazioni di più ampio respiro legate per esempio all'appropriatezza delle prescrizioni e valutazioni di carattere farmaco-economico. Relativamente alla qualità dei dati sarebbe auspicabile che gli esiti di studi *real-world evidence* venissero confermati da trial randomizzati e controllati.

Studi clinici randomizzati (RCT) e studi *real-world evidence* devono essere quindi considerati non uno sostituto dell'altro bensì strumenti applicabili in momenti diversi dello stesso iter di sviluppo di un farmaco: i primi finalizzati a fornire dati oggettivi sull'efficacia del farmaco, i secondi a fornire dati e informazioni utili a valutare l'adeguatezza del farmaco.

AZIONI E PERCEZIONI: LA RICERCA

MODELLI DI RAGIONAMENTO

SOTTOSTANTI ALLE DECISIONI

CLINICHE IN DIABETOLOGIA

A seguito dell'introduzione sul mercato di un nuovo farmaco, i volumi di dati sulla efficacia e sull'*effectiveness* forniti da studi RCT o studi *real-world evidence* oppure ancora da iniziative spontanee di raccolta dati e analisi da parte degli specialisti prescrittori rappresentano una importantissima fonte di informazioni in grado di guidare la scelta della terapia

in maniera più puntuale e personalizzata, sulla base delle peculiarità del paziente in termini di quadro clinico, stili di vita, alimentazione, ecc.

Al fine di far emergere fattori condivisi che possano concorrere maggiormente nel successo di una scelta terapeutica e di una presa in carico sostenibile è stato somministrato un questionario percettivo al gruppo di lavoro.

LO STRUMENTO DELLA SURVEY: IL QUESTIONARIO

È stato somministrato ai partecipanti un questionario suddiviso in tre sezioni:

1. Sezione 1: La fenotipizzazione (indagare le variabili cliniche e non cliniche che consentono una corretta fenotipizzazione)
2. Sezione 2: Diabete e rischio cardiovascolare

3. Sezione 3: Modello di cura

I dati raccolti nella survey sono stati elaborati in forma aggregata e gli esiti sono stati presentati e condivisi con i partecipanti in occasione del secondo workshop.

Sezione 1: La fenotipizzazione

La fenotipizzazione rappresenta il primo step per la definizione di un piano terapeutico personalizzato: conoscere il quadro clinico del paziente, la presenza di complicanze/comorbidità, il grado di rischio di ipoglicemie, ecc. aiuta a individuare le molecole/classi di molecole più idonee per un determinato paziente, contribuendo alla definizione di una terapia appropriata e sostenibile.

Per quanto riguarda le variabili cliniche che possono influenzare la diversificazione dei protocolli di cura (Figura 1), la survey ha evidenziato che, su una scala di importanza da 1 a 4, la funzionalità

renale compromessa risulta essere la variabile clinica che maggiormente può pesare nel momento in cui viene definito un protocollo di cura (punteggio medio pari a 3,9), seguita da scompenso cardiaco e rischio di ipoglicemie (entrambi con un punteggio medio di 3,3).

L'ipertensione e il BMI non risultano concorrere in maniera preponderante nella personalizzazione di un trattamento e questo è dovuto al fatto che risultano essere variabili cliniche spesso già presenti al momento della presa in carico del paziente diabetico.

QUANTO LE SEGUENTI VARIABILI CLINICHE INFLUENZANO L'ADOZIONE DI PROTOCOLLI DI CURA DIVERSIFICATI NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 2 PER I QUALI LA DIETA E INTERVENTI SULLO STILE DI VITA NON SI SONO RIVELATI EFFICACI?

1=VARIABILE IRRILEVANTE - 10=VARIABILE DECISIVA - 0=NON SAPREI

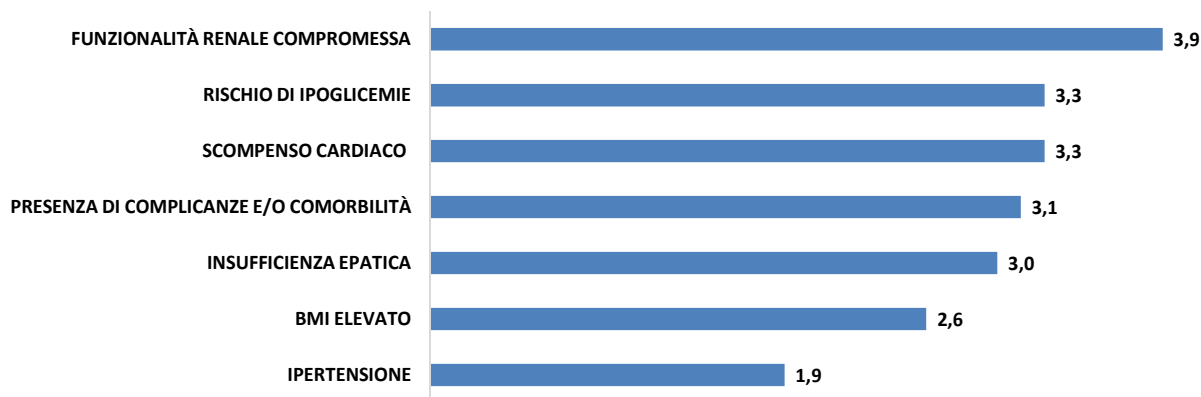


Figura 1: Le variabili cliniche che possono maggiormente influenzare l'adozione di protocolli di cura diversificati

8 f

Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti (Figura 2), su una scala di importanza da 1 a 4, la capacità di autogestione risulta essere la caratteristica che maggiormente può influenzare la scelta di un protocollo di cura (punteggio medio

pari a 3,1), seguita da stile di vita ed età (entrambi con un punteggio medio di 2,8).

La durata del diabete non costituisce di fatto un elemento rilevante nella scelta del protocollo di cura, come anche l'etnia e il sesso.

QUANTO LE SEGUENTI CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI INFLUENZANO L'ADOZIONE DI PROTOCOLLI DI CURA DIVERSIFICATI NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 2 PER I QUALI LA DIETA E INTERVENTI SULLO STILE DI VITA NON SI SONO RIVELATI EFFICACI?

1=VARIABILE IRRILEVANTE - 4=VARIABILE DECISIVA - 0=NON SAPREI

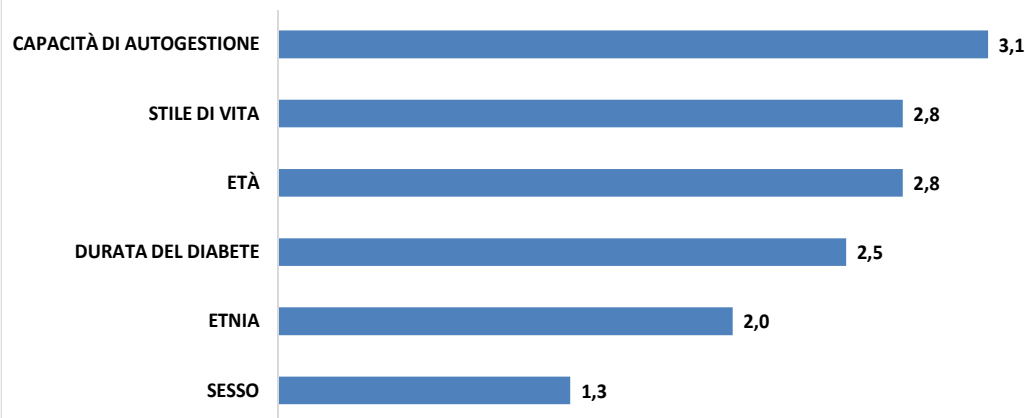


Figura 2: Le caratteristiche dei pazienti che possono maggiormente influenzare l'adozione di protocolli di cura diversificati

Sezione 2: Diabete e rischio cardiovascolare

Relativamente al rischio cardiovascolare, la comorbidità maggiormente riscontrata nella *real-life* dai professionisti coinvolti nella survey (Figura 3) risulta essere l'ipertensione arteriosa (l'88% dei partecipanti la segnala come presente nei pazienti in cura), seguita dallo scompenso cardiaco (il 50% dei partecipanti la riscontra tra i

propri pazienti), dall'infarto miocardico e da arteriopatie periferiche (38% dei partecipanti). Risultano essere meno riscontrati comorbidità quali ictus, aritmie cardiache, pericarditi e malattie delle valvole cardiache. Da tenere presente che un paziente può presentare una o più comorbidità.

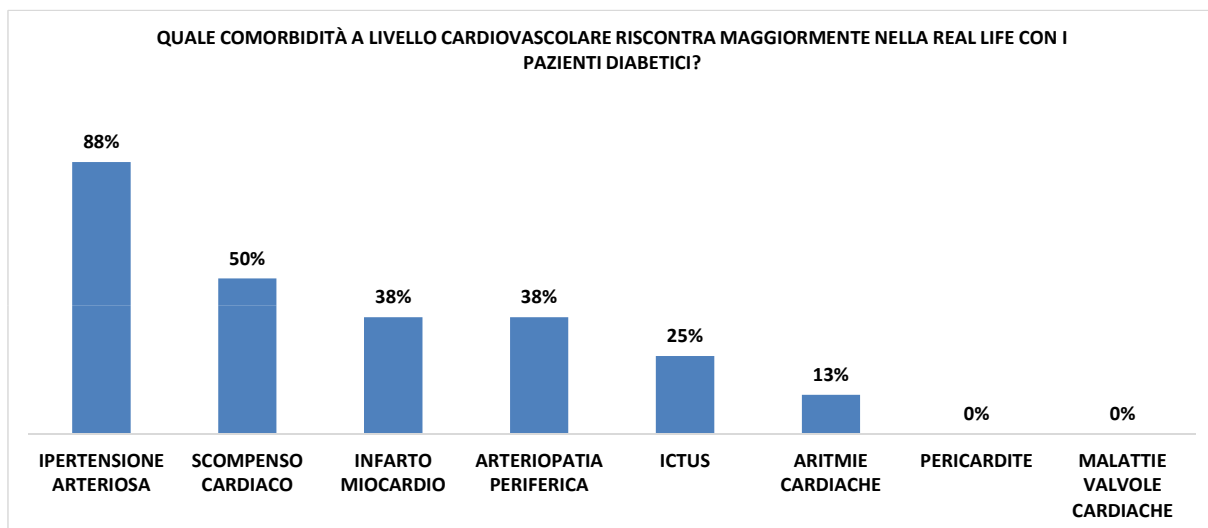


Figura 3: Comorbidità a livello cardiovascolare maggiormente riscontrate nella real life

Per quanto riguarda l'impatto diretto (Figura 4) di classi di farmaci sui pazienti a rischio cardiovascolare, il 100% dei partecipanti coinvolti nella survey ha evidenziato un **impatto diretto positivo** degli SGLT2-inibitori e dei GLP1 agonisti recettoriali, seguiti dalla metformina (71% dei partecipanti la ritiene avere un impatto diretto positivo) e dall'insulina (29% dei partecipanti la ritiene avere un impatto diretto positivo).

L'86% dei partecipanti ritiene inoltre che le sulfaniluree possono avere un **impatto diretto ne-**

gativo sui pazienti a rischio cardiovascolare, così come i glitazoni (il 43% dei partecipanti li ritiene avere impatti diretti negativi, sebbene la problematica sia legata in maniera specifica allo scompenso). Il 14% dei partecipanti ritiene infine che anche l'insulina e l'acarbiosio abbiano possibili impatti diretti negativi sui pazienti a rischio cardiovascolare.

Sempre in termini di impatto su pazienti a rischio cardiovascolare, alcune classi di farmaci sono

ritenute “neutre”, ovvero non incrementano il rischio e non creano vantaggi particolari; in particolare emerge che per l’86% dei partecipanti la classe degli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV

(DPP4) e dell’acarbiosio hanno un impatto neutro su pazienti in cura.

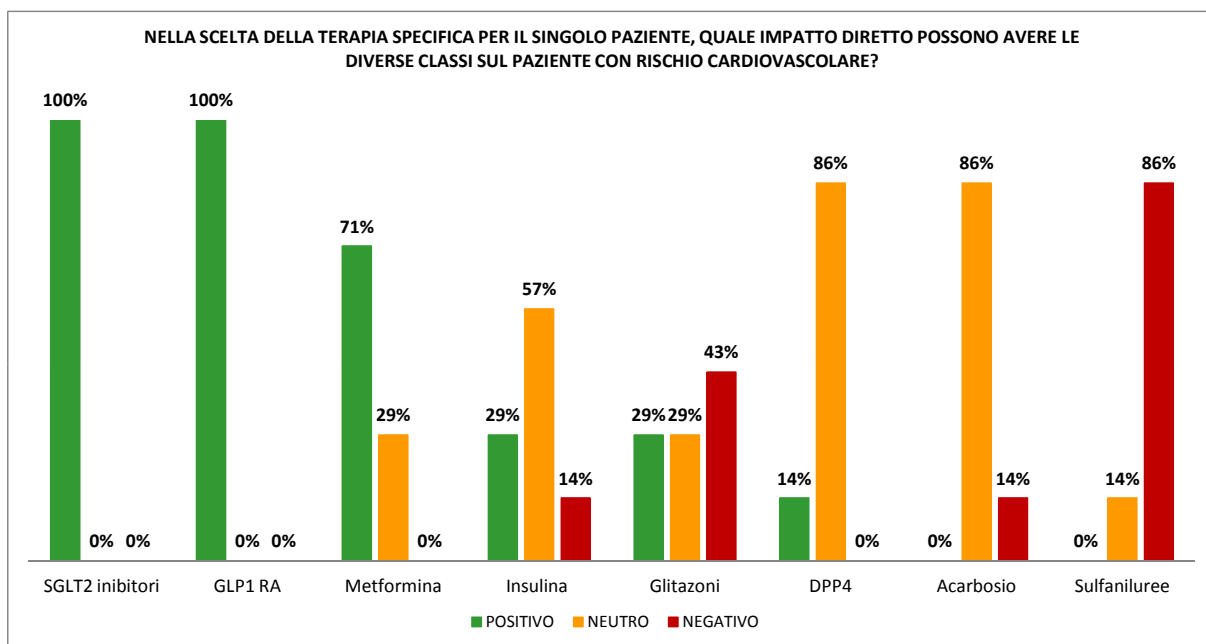


Figura 4: Impatti diretti positivi, neutri e negativi di alcune classi di farmaci antidiabetici

Sezione 3: Modello di cura

Il diabete di tipo 2 si manifesta spesso in età adulta (dopo i 30 anni), sebbene vi siano sempre più casi anche in età pediatrica e adolescenziale. Una volta diagnosticata la malattia la presa in carico dei pazienti prevede, trattandosi di una malattia cronica, una lunga durata, a cui si aggiunge il sopraggiungere o la preesistenza di comorbidità e conseguenti poli-terapie.

In tale ottica, l’ultima sezione della survey invitava i partecipanti a ragionare sulle leve che possono contribuire alla creazione di un ottimale modello di cura dei pazienti con diabete di tipo 2

(Figura 5). La survey ha evidenziato che **la raccolta e la registrazione sistematica dei dati clinici dei pazienti** in cura risulta essere un elemento determinante per la loro gestione (punteggio medio pari a 3,1) in quanto verrebbero rese fruibili informazioni dalla *real-life* utili alla personalizzazione delle cure; tale pratica favorirebbe, da una parte, la transizione dall’esperienza personale a una oggettiva valutazione degli esiti prodotti dalla cura e, dall’altra, la disponibilità di dati per studi osservazionali o di *real-world evidence*.

Altri aspetti considerati importanti (punteggio medio pari a 3,0, in linea con la raccolta e registrazione sistematica dei dati) sono il tempo dedicato alla visita e la presenza di personale infermieristico dedicato al supporto educativo del paziente, aspetto, quest'ultimo, di cruciale importanza nell'*empowerment* del paziente e del *care-giver*.

Da evidenziare che la programmazione delle visite e la continuità Ospedale-Territorio non risultano essere considerati elementi determinanti nella gestione del paziente in quanto quest'ultimo resta in carico ai diabetologi e ai centri di diabetologia che, per quanto riguarda la Regione Lombardia, garantiscono un supporto continuo ai pazienti e ai familiari.

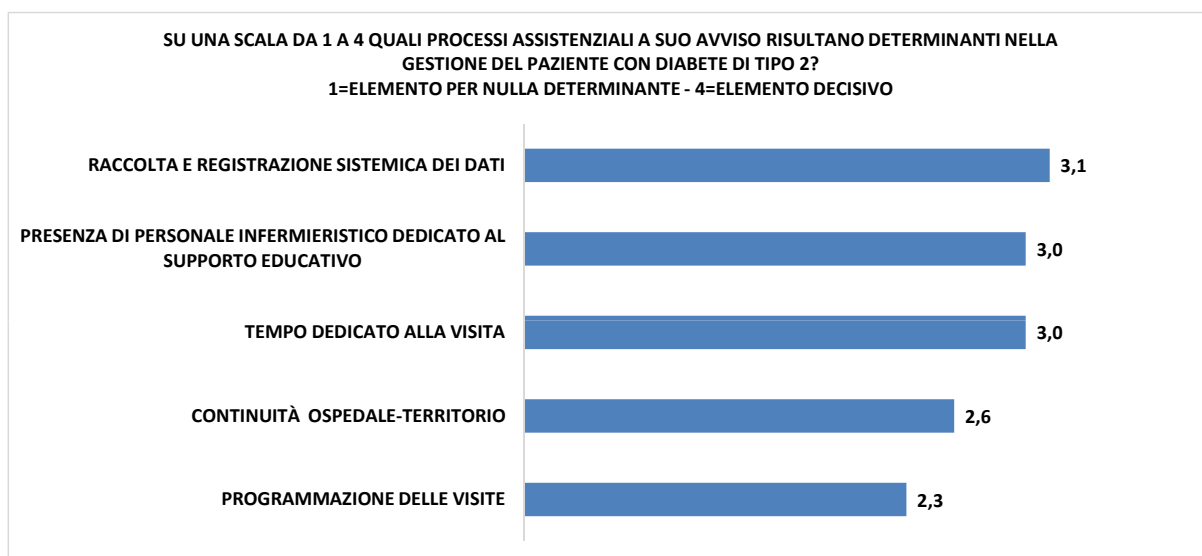


Figura 5: Rilevanza dei processi assistenziali nella gestione del paziente diabetico

CONCLUSIONI

Il progetto ha consentito e favorito un confronto aperto e costruttivo tra più specialisti che quotidianamente seguono pazienti con diabete di tipo 2 che può costituire una solida base su cui lavorare congiuntamente ai fini di una sempre più personalizzata e sostenibile cura del paziente.

L'auspicio per il futuro è che il modello di lavoro avviato venga continuamente alimentato tramite incontri e scambi di esperienze e che la tecnologia consenta una sempre più sistematica raccolta dei dati che di fatto rappresentano uno dei maggiori punti di forza per rendere oggettiva la valutazione sull'efficacia e adeguatezza delle terapie.



- Piano sulla malattia diabetica – Dipartimento della programmazione e dell’Ordinamento del Sistema Sanitario Nazionale - Direzione Generale per la Programmazione Sanitaria - Commissione Nazionale Diabete del Ministero della Salute
- Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2013;13(4):192-207
- Morrish NJ, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
- World Heart Federation. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease. Available from:<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/>
- The CVD-REAL Study: Lower Rates of Hospitalization for Heart Failure in New Users of SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose Lowering Drugs — Real-World Data From Four Countries and More Than 360,000 Patients; presented 19 March at ACC 2017
- Monami M. Azione Sinergica di Incretine e Glicoflozine: una strategia vincente? *Tutto Diabete*. *MeDia* 2016;16:79
- L Li, S Li, K Deng, J Liu, PO Vandvik, P Zhao, L Zhang, J Shen, MM Bala, ZN Sohani, E Wong, JW Busse, S Ebrahim, G Malaga, LP Rios, Y Wang, Q Chen, GH Guyatt, X Sun. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610 <http://www.bmj.com/content/352/bmj.i610>
- M. Monami, I. Dicembrini, E. Mannucci, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials -*Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2014) 24, 689e697

IL QUESTIONARIO

PROGETTO LOMBARDIA

RISCHIO CARDIOVASCOLARE E DIABETE DI TIPO 2

QUESTIONARIO PRELIMINARE

SEZIONE 1: LA FENOTIPIZZAZIONE

1. QUANTO LE SEGUENTI VARIABILI CLINICHE INFLUENZANO L'ADOZIONE DI PROTOCOLLI DI CURA DIVERSIFICATI NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 2 PER I QUALI LA DIETA E INTERVENTI SULLO STILE DI VITA NON SI SONO RIVELATI EFFICACI?

(SCALA DA 1 A 4: 1 VARIABILE IRRILEVANTE – 4 VARIABILE DECISIVA – 0 NON SAPREI)

VARIABILI CLINICHE	PUNTEGGIO
FUNZIONALITÀ RENALE COMPROMESSA	
IPERTENSIONE	
INSUFFICIENZA EPATICA	
SCOMPENSO CARDIACO	
BMI ELEVATO	
RISCHIO DI IPOGLICEMIE	
PRESENZA DI COMPLICANZE E/O COMORBILITÀ	
ALTRO (specificare)_____	

2. QUANTO LE SEGUENTI CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI INFLUENZANO L'ADOZIONE DI PROTOCOLLI DI CURA DIVERSIFICATI NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 2 PER I QUALI LA DIETA E INTERVENTI SULLO STILE DI VITA NON SI SONO RIVELATI EFFICACI?

(SCALA DA 1 A 4: 1 VARIABILE IRRILEVANTE – 4 VARIABILE DECISIVA - 0 NON SAPREI)

	PUNTEGGIO
SESSO	
ETÀ	
DURATA DEL DIABETE	
STILE DI VITA	
CAPACITÀ DI AUTOGESTIONE	
ETNIA	

SEZIONE 2: DIABETE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

3. QUALE COMORBIDITÀ A LIVELLO CARDIOVASCOLARE RISCONTRA MAGGIORMENTE NELLA REAL LIFE CON I PAZIENTI DIABETICI?

(BARRARE LA CASELLA CORRISPONDENTE)

<input type="checkbox"/>	INFARTO MIOCARDICO
<input type="checkbox"/>	PERICARDITE
<input type="checkbox"/>	ICTUS
<input type="checkbox"/>	SCOMPENSO CARDIACO
<input type="checkbox"/>	ARITMIE CARDIACHE
<input type="checkbox"/>	ARTERIOPATIA PERIFERICA
<input type="checkbox"/>	MALATTIE VALVOLE CARDIACHE
<input type="checkbox"/>	IPERTENSIONE ARTERIOSA
<input type="checkbox"/>	ALTRO (specificare)___

4. NELLA SCELTA DELLA TERAPIA SPECIFICA PER IL SINGOLO PAZIENTE, QUALE IMPATTO DIRETTO POSSONO AVERE LE DIVERSE CLASSI SUL PAZIENTE CON RISCHIO CARDIOVASCOLARE?

(BARRARE LA CASELLA CORRISPONDENTE)

Classe/farmaco	Impatto diretto positivo	Impatto diretto neutro	Impatto diretto negativo
Metformina			
Sulfaniluree			
Glitazoni			
DPP4			
SGLT2 inibitori			
GLP1 RA			
Acarbosio			
Insulina			

f 17

SEZIONE 3: MODELLO DI CURA

5. SU UNA SCALA DA 1 A 4 QUALI PROCESSI ASSISTENZIALI A SUO AVVISO RISULTANO DETERMINANTI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DIABETE DI TIPO 2?

(1=ELEMENTO PER NULLA DETERMINANTE; 4=ELEMENTO DECISIVO)

	1	2	3	4
PROGRAMMAZIONE DELLE VISITE				
RACCOLTA E REGISTRAZIONE SISTEMICA DEI DATI				
TEMPO DEDICATO ALLA VISITA				
CONTINUITÀ OSPEDALE-TERRITORIO				
PRESENZA DI PERSONALE INFERMIERISTICO DEDICATO AL SUPPORTO EDUCATIVO				
ALTRO (specificare)___				

**Faculty:**

Dr. Cesare Berra

Dr. Giuseppe Lepore

Dr.ssa Emanuela Orsi

Prof. Sebastiano Solerte

Gruppo di lavoro:

Dr.ssa Anna Carbone

Dr. Paolo Desenzani

Dr. Ivano Franzetti

Dr. Baldassarre Grassa

Dr. Carmine Gazzaruso

Dr. Fabrizio Querci

Dr.ssa Maria Elena Malighetti

Dr. Roberto Manfrini

Dr. Gianluigi Pizzi

Dr.ssa Cristina Romano

Dr. Giorgio Ragni

Dr.ssa Silvana Taverni

Dr.ssa Silvia Testero

Dr. Luca Zenoni



**Redazione a cura di
MAYA Idee**

**Realizzazione grafica:
Fausto Pastorino - PAST**

