



In questo numero:

DIABETE MELLITO TIPO 2

- *Trattamento con i farmaci in nota 100*
- *Nota 100*

DONEPEZIL

Update dal Servizio Farmaceutico

*A cura di S.C. Farmaceutica Territoriale
ASL VC*



DIABETE MELLITO TIPO 2

Il Diabete Mellito di tipo 2 (DM2) è la forma più diffusa di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi di questa malattia. In genere, si manifesta dopo i 30-40 anni e numerosi fattori di rischio contribuiscono alla sua insorgenza.

Tra questi: la familiarità per diabete, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie. Riguardo la familiarità, circa il 40% dei diabetici di tipo 2 ha parenti di primo grado (genitori, fratelli) affetti dalla stessa malattia, mentre nei gemelli monozigoti la concordanza della malattia si avvicina al 100%, suggerendo una forte componente ereditaria per questo tipo di diabete.

Il DM2 si sviluppa nell'arco di molti anni, passando attraverso una fase d'insulinoresistenza (minore efficacia dell'insulina) ed arrivando a un deficit relativo di produzione d'insulina. Multiple alterazioni genetiche e fattori acquisiti (ambientali) sono responsabili dell'insulinoresistenza e dell'entità del deficit d'insulina.

Questa combinazione dà luogo a iperglicemia a digiuno e postprandiale. Spesso i livelli di insulina sono molto elevati, soprattutto nelle prime fasi della malattia. Successivamente nel corso della malattia la produzione di insulina può calare, esacerbando ulteriormente l'iperglicemia.

Inizialmente il fisico reagisce all'insulinoresistenza e tiene sotto controllo la glicemia aumentando la sintesi di insulina, dopo un certo tempo però questo meccanismo cede e anche la sintesi insulinica diminuisce, ponendo le basi all'insorgenza del diabete mellito.

La diagnosi di DM2 si fa attraverso gli esami del sangue e delle urine. I test principali sono:

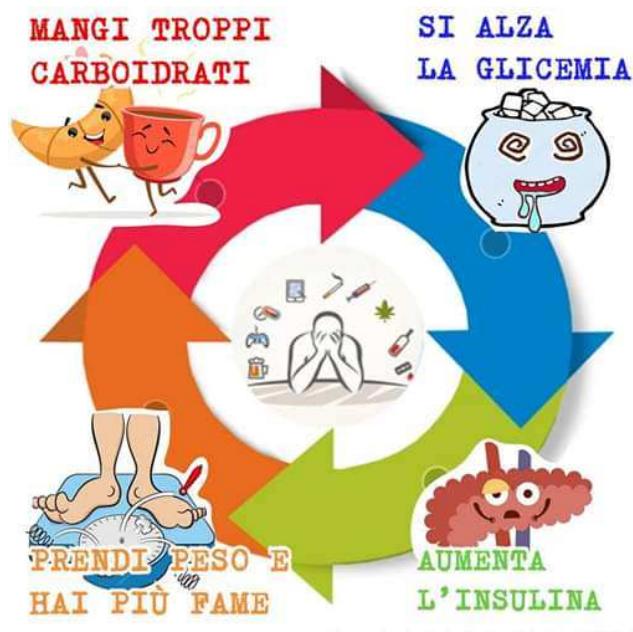
- glicemia al mattino dopo almeno 8 ore di digiuno (valori uguali o superiori a 126 mg/dl sono considerati indicativi di diabete);
- glicosuria (presenza di zucchero nelle urine);
- emoglobina glicata (HbA1c - dà una valutazione media della glicemia degli ultimi 2-3 mesi e, se superiore a 6,5%, può indicare la presenza di diabete);
- test da carico orale di glucosio (dopo la valutazione della glicemia, viene fatta bere una bevanda contenente 75 grammi di glucosio e, a distanza di 2 ore, una glicemia uguale o superiore a 200 mg/dl indica la presenza di diabete);

valori di glicemia uguali o superiori a 200 mg/dl riscontrati nell'arco della giornata devono far sospettare la diagnosi di diabete.

Nel DM2, la prima tappa terapeutica è il raggiungimento e il mantenimento di un corretto stile di vita. Se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c, **il farmaco di prima scelta è la metformina**, salvo controindicazioni o intolleranza.

Esistono diverse categorie di farmaci che possono essere associati tra loro e che vanno scelti tenendo presente l'età e le condizioni cliniche del soggetto: sulfaniluree, biguanidi, tiazolidinedioni, meglitinidi, analoghi del GLP 1, inibitori della DPP4, gliflozine (inibitori del trasportatore di glucosio 2), inibitori dell'assorbimento intestinale di glucosio (acarbosio) ed infine la terapia insulinica.

In questo documento si farà il focus su **metformina, analoghi del GLP 1, inibitori della DPP4, gliflozine (inibitori del trasportatore di glucosio 2)**.



@Duccio delle Prinzì | PHOTOGRAFIA



Trattamento con i farmaci in nota 100

La **metformina** non stimola la secrezione di insulina e pertanto non provoca ipoglicemia. In particolare riduce la produzione di glucosio epatico mediante l'inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi, aumenta nella muscolatura, la sensibilità insulinica (migliorando la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico), ritarda l'assorbimento del glucosio a livello intestinale.

La dose iniziale usuale è pari a 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno somministrati durante o dopo i pasti. Dopo 10 - 15 giorni la dose deve essere adattata in base agli esiti delle misurazioni della glicemia. La tollerabilità gastrointestinale della metformina può essere migliorata dalla titolazione graduale nelle prime settimane di trattamento e dall'assunzione post-prandiale (< 5% dei pazienti sospende per intolleranza).

Nel caso in cui la metformina risulti controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri farmaci. La scelta del farmaco da utilizzare dovrà tener conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio e comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute in scheda tecnica.

Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione di uno o più di essi.

In particolare:

Un **inibitore del SGLT2** o un **agonista recettoriale del GLP1** (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:

1. paziente in prevenzione CV secondaria (presenza o anamnesi positiva per malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea), arteriopatia periferica sintomatica);

2. paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%), presenza di danno in

un organo target, presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età > 50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

Inoltre, un inibitore del SGLT2 (quando non controindicato e ben tollerato) dovrebbe essere considerato preferenzialmente laddove, in aggiunta ai punti 1 e 2, siano presenti i seguenti scenari clinici:

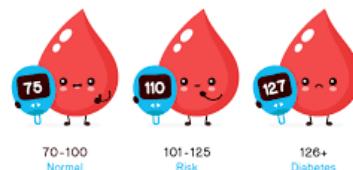
3. paziente con malattia renale cronica: presenza di VFG < 60 ml/min e/o di albuminuria micro o macro.
4. paziente con scompenso cardiaco.

Nei pazienti di cui ai punti 1, 2, 3 e 4 gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati soprattutto quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG < 30 ml/min o soggetto anziano).

Nel paziente senza malattia renale cronica, senza malattia cardiovascolare e non ad alto rischio per malattia cardiovascolare, non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di una specifica classe di farmaci rispetto alle altre oggetto della nota. In tali pazienti la scelta terapeutica deve tenere conto di diversi fattori quali le caratteristiche individuali del soggetto, il profilo di tollerabilità del farmaco, l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo.

Gli inibitori del SGLT2, gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del DPP4 possono essere associati alla terapia insulinica, che rappresenta una opzione terapeutica in tutte le fasi del diabete mellito di tipo 2 e rappresenta, inoltre, l'opzione di scelta per il trattamento dell'emergenza glicemica, secondo le indicazioni autorizzate e quanto riportato in precedenza.

Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa che andrà effettuata tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti e delle considerazioni generali riportate nella nota.





Nota 100

Con l'istituzione della Nota 100, sia la prima prescrizione (Allegato_1a) di uno dei farmaci in nota, sia il rinnovo/modifica del piano prescrittivo (Allegato_1b) per un paziente già in trattamento con uno dei farmaci in nota, può avvenire sia da parte del medico specialista che opera in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito, sia da parte di qualsiasi altro specialista del SSN (ad esempio cardiologi e nefrologi che hanno in carico i pazienti per il trattamento delle principali complicanze), sia da parte del medico di medicina generale (MMG).

Sia per la prima prescrizione che per il rinnovo/modifica della prescrizione, è necessario eseguire una visita medica e alcuni esami di laboratorio (emoglobina glicata, creatinina plasmatica per il calcolo della VFG, eventualmente dosaggio dell'albuminuria).

La scheda di prima prescrizione (Allegato_1a) ha una durata massima di 6 mesi mentre il rinnovo/modifica del piano prescrittivo (Allegato_1b) ha una durata massima di 12 mesi.

Uno dei criteri cardine della nota prevede che la prescrizione delle tre categorie di farmaci in nota 100 (inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4) possa avvenire qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o in associazione) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo di HbA1c.

Si ribadisce, pertanto, il ruolo della metformina come farmaco di prima scelta in tutti i pazienti e si invita a considerare la prescrizione di un secondo farmaco (anche nei pazienti in prevenzione secondaria cardiovascolare) solo se l'HbA1c non è a target.

Anche con l'introduzione della nota 100, rimane di esclusiva competenza del medico specialista (internista, endocrinologo, geriatra) la prescrizione delle associazioni precostituite o estemporanee tra farmaci in nota (es. associazione di un inibitore del SGLT2 + inibitore del DPP4 o di un inibitore del SGLT2 + agonista recettoriale del GLP1). In questo caso, il MMG potrà effettuare la prescrizione mediante ricetta soltanto nel periodo di validità della scheda di prescrizione (Allegato_1a o Allegato_1b) redatta dallo specialista (internista, endocrinologo, geriatra).

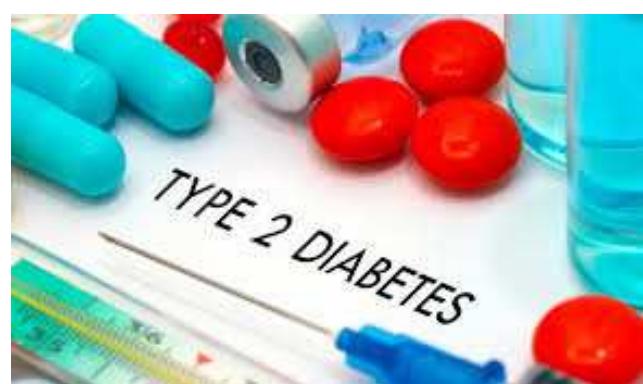
Per completezza informativa si riporta il dettaglio dei principi attivi inseriti nella nota 100:

- ❖ **INIBITORI SGLT2 (GLIFOZINE):** canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin
- ❖ **AGONISTI RECETTORIALI GLP1:** dulaglutide, exenatide, exenatide LAR, liraglutide, lixisenatide, semaglutide
- ❖ **INIBITORI DPP4 (GLIPTINE):** alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin

ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE che possono essere prescritte da tutti i MMG e specialisti SSN:
canagliflozin/metformina - dapagliflozin/metformina -
empagliflozin/metformina - ertugliflozin/metformina
degludec/liraglutide - glargina/lixisenatide -
alogliptin/metformina - alogliptin/pioglitazone -
linagliptin/metformina - saxagliptin/metformina -
sitagliptin/metformina - vildagliptin/metformina

ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE O ESTEMPORANEE che possono essere prescritte solamente da internista, endocrinologo, geriatra:
empagliflozin/linagliptin (GLYXAMBY) -
saxagliptin/dapagliflozin (QTERN).

Il medicinale Forxiga 28 CPR RIV 10 MG, se non utilizzato per la terapia del diabete mellito tipo 2, per le altre indicazioni terapeutiche autorizzate richiede il Piano Terapeutico (rilasciato da centri ospedalieri o specialista internista, endocrinologo, geriatra, cardiologo) che consente al MMG di prescriverlo nonostante sia mantenuto il regime di fornitura con ricetta RRL.





Donepezil

Donepezil è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi (AChE) indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

A livello nazionale il donepezil è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film (da 5 mg e 10 mg) e di compresse orodispersibili (5 mg e 10 mg).

L'AIFA, con la nota del 7 febbraio 2022, ha fornito informazioni sulla sicurezza del prodotto relative ai disturbi della conduzione cardiaca inclusi il prolungamento dell'intervallo QT e la torsione di punta.

In particolare ha evidenziato che sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc e torsione di punta dopo l'immissione in commercio.

Il rischio di effetti colinergici sulla frequenza cardiaca è già noto e già il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) contiene un'avvertenza indicante che gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (ad es. bradicardia), e che questo effetto può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o senoatriale.

L'AIFA, pertanto, raccomanda cautela in pazienti con anamnesi preesistente o familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, in pazienti trattati con farmaci che

influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con malattia cardiaca preesistente rilevante (ad es. insufficienza cardiaca scompensata, infarto miocardico recente, bradiaritmie) o squilibri elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesiemia). Può rendersi necessario il monitoraggio clinico (ECG).

Consiglia cautela quando donepezil è usato in associazione ad altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, quali a titolo esemplificativo ma non esaustivo:

- antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina);
- antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo);
- alcuni antidepressivi (ad es. citalopram, escitalopram, amitriptilina);
- altri antipsicotici (ad es. derivati fenotiazinici, sertindolo, pimozide, ziprasidone);
- alcuni antibiotici (ad es. claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina).





Bibliografia e fonte dati

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD)- Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018, <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. <https://snlg.iss.it/?cat=6>
3. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-286.
4. The International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 385-396.
5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573.
6. Zhu J, Xiaoxia Y, Zheng Y et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 192-205.
7. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 776-785.
8. Neuen L, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7: 845-854.
9. Cherney DZI, Dagogo-Jack S, McGuire DK et al. on the behalf of the VERTIS CV Investigators. Kidney outcomes using a sustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: a meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials. *Clin Cardiol* 2021; 44: 1139-1143.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.
11. Heerspink HJL, Stafansson BV, Correa-Rotter R et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
12. Taylor OM, Lam C. The effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus: a systematic review. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020; 25: 100596.
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41: 255-323.
14. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary. *Endocrine Practice* 2020; 26: 107-139.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for diabetes management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2020; 98: S1-S115.
16. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (suppl.1): S111-S124.
17. Nota informativa importante concordata con l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) del 07/02/2022.



Hanno collaborato a questo numero

