

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Appropriatezza prescrittiva e aderenza al trattamento:
una proposta di indicatori nell'ambito del diabete e rischio
cardiovascolare





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2023

Volume n. 18/2023Alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia -www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione. l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Appropriatezza prescrittiva e aderenza al trattamento: una proposta di indicatori nell'ambito del diabete e rischio cardiovascolare

V. Perrone | A. Ghigi | C. Di Castelnuovo | L. Degli Esposti

CliCon s.r.l. Società Benefit Health, Economics & Outcomes Research, Bologna (Italy)

ABSTRACT EN

BACKGROUND

The project has a double objective:

- » to design and measure a set of indicators to assess the prescriptive appropriateness and adherence to treatment in type 2 diabetes (T2D) in normal clinical practice, by means of an observatory composed of a selection of Italian entities (accounting for about 5 million health-assisted subjects) using administrative flows and Analysis Laboratory;
- » to use this set of indicators to evaluate through periodic monitoring whether the actions aimed at improving prescriptive appropriateness and adherence to treatment have been effective over time.

METHODS

The macro-areas of analysis considered for the design and monitoring of the selected indicators were the following: the presence of high/very high cardiovascular risk, diabetes control, adherence to treatment, use of SGLT2/GLP1 and use of diabetes and cardiology specialist visits.

ABSTRACT ITA

BACKGROUND

Il progetto si pone un duplice obiettivo:

- » progettare e misurare un pacchetto di indicatori per valutare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza al trattamento nel diabete di tipo 2 (DM2) in normale pratica clinica, mediante un osservatorio composto da una selezione di Enti Italiani (pari circa a 5 milioni di assistibili) utilizzando i flussi amministrativi e il Laboratorio Analisi;
- » utilizzare tale pacchetto di indicatori al fine di valutare mediante un monitoraggio periodico se le azioni finalizzate al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e aderenza al trattamento sono risultate essere efficaci nel tempo.

METODI

Le macroaree di analisi considerate per la progettazione e monitoraggio degli indicatori selezionati sono state le seguenti: la presenza di rischio cardiovascolare elevato/molto elevato, il controllo del diabete, l'aderenza al trattamento, l'utilizzo di SGLT2/GLP1 e il ricorso alle visite specialistiche diabetologica e cardiologica.

RESULTS

The following results emerged from the calculation of the indicators: the percentage of patients at high or very high cardiovascular risk was above 80%; about one third of T2D patients in treatment had a glycated haemoglobin value of less than 7%, while treatment adherence was around 70%. The proportion of T2D patients treated with SGLT2 or GLP1 was 13% for high cardiovascular risk and about 18% for very high cardiovascular risk. Diabetes and cardiology specialist visits were found in 28% and 21% of T2D patients.

CONCLUSIONS

These results allowed to assess prescriptive appropriateness and treatment adherence for T2D in real clinical practice. Periodic monitoring of the indicators associated with an audit activity with prescribers could represent a useful tool to improve the management of diabetes patients and optimize healthcare resource consumptions.

KEYWORDS

Type 2 diabetes; cardiovascular risk; antidiabetic therapy; prescription appropriateness; adherence to treatment; indicators.

RISULTATI

Dal calcolo degli indicatori sono emersi i seguenti risultati: la percentuale di pazienti che presentava un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato era superiore all'80%; circa un terzo dei pazienti DM2 in trattamento presentava un valore di emoglobina glicata inferiore al 7% mentre gli aderenti al trattamento erano circa il 70%. La percentuale di pazienti DM2 in trattamento con SGLT2 o GLP1 è risultata essere pari al 13% per il rischio cardiovascolare elevato mentre circa il 18% per il rischio cardiovascolare molto elevato. Le visite specialistiche erogate diabetologica e cardiologica sono state riscontrate nel 28% e 21% dei pazienti DM2.

CONCLUSIONI

Tali risultati hanno permesso di valutare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza al trattamento per il DM2 nella reale pratica clinica. Il monitoraggio periodico degli indicatori associato ad un'attività di audit con i prescrittori potrebbe rappresentare uno strumento utile per migliorare la gestione dei pazienti diabetici e ottimizzare il consumo di risorse sanitarie.

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito di tipo 2; rischio cardiovascolare; terapia antidiabetica; appropriatezza prescrittiva; aderenza al trattamento; indicatori.

INTRODUZIONE

I dati epidemiologici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) confermano come i numeri del diabete siano in costante crescita, soprattutto per il diabete tipo 2, che rappresenta circa il 90% dei casi totali.^{1,2} In Italia, secondo le stime del 2020 dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), la prevalenza è circa il 6% pari a oltre 3,5 milioni di persone, con un trend in aumento.²

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità in tali pazienti³ che, rispetto alla popolazione non diabetica, mostrano un rischio di evento cardiovascolare maggiore (infarto o ictus) aumentato fino a 4 volte, di morte cardiovascolare più che raddoppiato,⁴⁻⁶ con il 50-60% dei decessi attribuibili a cause cardiovascolari.⁷⁻⁹

Studi recentemente pubblicati hanno evidenziato inoltre come il link tra diabete e rischio cardiovascolare comporta inevitabilmente un aumento delle risorse sanitarie impiegate e pertanto dei costi diretti per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che possono risultare fino 4 volte più elevati rispetto a quelli stimati per un paziente diabetico senza complicanze cardiovascolari.¹⁰⁻¹³

Negli ultimi anni, il trattamento del diabete ha potuto beneficiare di un ampliamento dell'armamentario terapeutico, con disponibilità di strumenti farmacologici efficaci non solo sul controllo glicemico ma anche e soprattutto sul rischio cardiovascolare, tra i quali gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1) e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2).¹⁴⁻¹⁶ Sulla base delle consistenti evidenze disponibili, le linee guida¹⁷⁻¹⁹ raccomandano l'uso di entrambe le terapie nei pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria, con rischio cardiovascolare elevato o con malattia renale cronica, in linea anche con le indicazioni e criteri di rimborsabilità da parte del SSN attualmente autorizzate da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).²⁰

A fronte di tali progressi, il controllo del diabete e delle complicanze cardiovascolari associate appare tuttavia ancora insoddisfacente,²¹ pertanto è importante

individuare quali fattori concorrono al fallimento degli obiettivi terapeutici in una quota significativa di pazienti. Nella reale pratica clinica, incluso il setting del diabete tipo 2, il potenziamento dei profili di aderenza al trattamento potrebbe rappresentare un elemento essenziale sia per il miglioramento dello stato di salute del paziente sia per la razionalizzazione del consumo di risorse sanitarie.^{22,23}

In tale contesto, il progetto "Appropriatezza prescrittiva e aderenza al trattamento: una proposta di indicatori nell'ambito del diabete e rischio cardiovascolare", si pone un duplice obiettivo. In primo luogo, di costruire e misurare un pacchetto di indicatori dedicati a valutare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza al trattamento nell'ambito del diabete di tipo 2 in un setting di normale pratica clinica, mediante un osservatorio permanente composto da una selezione di Aziende Sanitarie Locali (ASL) distribuite sul territorio nazionale e utilizzando i flussi amministrativi correnti e il Laboratorio Analisi. In secondo luogo, utilizzare tale pacchetto di indicatori al fine di valutare mediante un monitoraggio periodico se le azioni finalizzate al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e aderenza al trattamento sono risultate essere efficaci nel tempo.

MATERIALI E METODI

Gli indicatori sono stati elaborati nella prospettiva di bilanciare l'appropriatezza prescrittiva, l'aderenza al trattamento e la sostenibilità economica.²⁴ Ogni indicatore è stato selezionato dunque su base clinica ed economica, assumendo che al suo valore percentuale corrispondesse un miglioramento dello stato di salute del paziente (ovvero ad una migliore "opportunità prescrittiva", conforme alle raccomandazioni, si associa ad una aumentata probabilità di esito terapeutico favorevole) o delle risorse allocate (ovvero a una modalità prescrittiva conforme alle raccomandazioni si associa un risparmio nel costo complessivo di gestione del paziente in termini di risparmio sul numero di prestazioni erogate, ad es. per accertamenti diagnostici, per trattamento degli effetti indesiderati, per accessi ospedalieri).

Nello specifico, gli indicatori selezionati nell'ambito del diabete di tipo 2 erano i seguenti:

- » **INDICATORE DM2 CV RISK – 1:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato;
- » **INDICATORE DM2 CV RISK – 2:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare molto elevato;
- » **INDICATORE DM2 CV RISK – 3:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare;
- » **INDICATORE DM2 CV RISK – 4:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare;
- » **INDICATORE DM2 CTRL – 1:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con HbA1c <6%;
- » **INDICATORE DM2 CTRL – 2:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con HbA1c <7%;
- » **INDICATORE DM2 ADERENZA – 1:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) aderenti al trattamento;
- » **INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 1:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1;
- » **INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 2:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare molto elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1;
- » **INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 3:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare in trattamento con SGLT2 o GLP1;
- » **INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 4:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare in trattamento con SGLT2 o GLP1;
- » **INDICATORE DM2 SPECIALISTICA – 1:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con

farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con una visita specialistica diabetologica;

- » **INDICATORE DM2 SPECIALISTICA – 2:** Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con una visita specialistica cardiologica.

Nell'ottica di soddisfare gli obiettivi clinici ed economici, gli indicatori sono stati selezionati mediante un processo composto di vari passaggi sequenziali. È stato dapprima identificato l'obiettivo economico sul territorio locale (STEP 1 **"PRO-CAPITE"**), poi sono stati progettati gli **"INDICATORI DI APPROPRIATEZZA E ADERENZA"** (STEP 2), tenendo conto non solo degli indicatori di consumo tradizionali (volumi oppure spesa) ma anche degli outcome clinici. Le fasi seguenti prevedevano la discussione dei risultati in gruppi di lavoro (STEP 3 **"CONCERTAZIONE"**) e la **"LEGITTIMIZZAZIONE"** (STEP 4) del Modello (Delibera/Decreto) mediante l'inserimento degli indicatori all'interno dei piani aziendali. Gli step finali consistevano nella valutazione annuale del set di indicatori (STEP 5 **"MONITORAGGIO"**) e nell'impiego dello strumento dell'audit clinico (STEP 6 **"AUDIT"**) per migliorare la gestione dei pazienti con diabete e rischio cardiovascolare e allocare correttamente le risorse (Figura 1).

Fonte dei dati

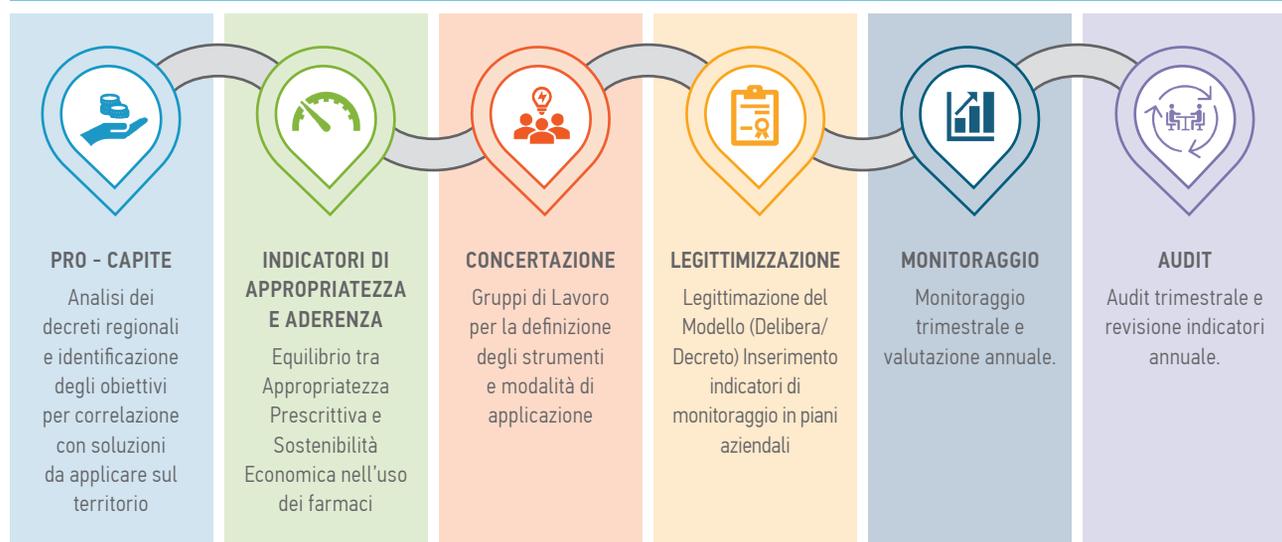
Gli indicatori sopra elencati sono stati poi calcolati mediante un osservatorio permanente composto da un campione di Enti distribuiti sul territorio nazionale per un totale di circa 5,7 milioni di assistiti (età media 47,57 anni; 49,01% di sesso maschile), distribuiti per il 40,18% al nord, per il 19,15% al centro e per il 40,67% al sud.

Sono stati analizzati i dati contenuti nei flussi amministrativi correnti e flusso del laboratorio analisi.

I flussi amministrativi sono alimentati dai flussi informativi relativi alle prestazioni effettuate sugli assistibili della ASL a carico del SSN e permettono la ricostruzione di un profilo individuale analitico e cronologico delle prestazioni erogate ad ogni singolo assistito. Il data lin-

FIGURA 1

L'appropriatezza prescrittiva come strumento di rispetto del tetto sulla spesa e di garanzia dei livelli di assistenza



kage tra flussi amministrativi e laboratorio analisi consente la realizzazione di una banca dati di popolazione, descrittiva del mondo reale.

In particolare, sono stati utilizzati i seguenti flussi amministrativi:

- » **Anagrafe Assistibili**, in cui sono riportate le caratteristiche demografiche degli assistibili (sesso ed età);
- » **Farmaceutica** (Assistenza Farmaceutica Territoriale e Farmaci ad Erogazione Diretta), contenente tutte le informazioni relative ai trattamenti farmacologici erogati in regime di rimborso da parte del SSN, tra cui: il codice Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) del farmaco prescritto, il numero di confezioni erogate, il numero di unità per confezione, la dose, il costo unitario e la data di prescrizione;
- » **Scheda di Dimissione Ospedaliera**, contenente le informazioni di carattere amministrativo e clinico relative alle degenze ospedaliere, in particolare: la data di ricovero e di dimissione, diagnosi principale e accessorie, codificate in accordo all'International Classification of Diseases, IX Revisione, Clinical Modification (ICD-9-CM), gli interventi/procedure effettuati durante il ricovero, lo stato alla dimissione, il regime di ricovero assegnato, la tariffa di rimborso.

- » **Specialistica Ambulatoriale**, che registra le prestazioni specialistiche (visite, test di laboratorio, test diagnostici) erogate al paziente in regime di convenzione con il SSN.
- » In aggiunta ai flussi amministrativi, è stato anche utilizzato il flusso del **Laboratorio Analisi**. Tale database, seppure non risulti essere presente in tutte le ASL, contiene il flusso degli esiti dei test di laboratorio che permettono di caratterizzare l'evoluzione della patologia in rapporto ai parametri biochimico-clinici.

Il calcolo degli indicatori sopra elencati è avvenuto tramite il supporto di un sistema di data warehouse e dashboard sviluppato per supportare i differenti operatori sanitari (come Regione, ASL, medici di medicina generale e specialisti) nel processo di monitoraggio dell'aderenza delle modalità prescrittive agli standard terapeutici predefiniti e di valutazione degli effetti delle azioni finalizzate alla riduzione dello scostamento tra modalità prescrittive e standard terapeutici.

In ottemperanza alla normativa sulla privacy (D.lgs. 196/03 e successive modificazioni, GDPR 2016/679) il codice identificativo dell'assistito è stato criptato e

ai soggetti incaricati del trattamento di tali dati ai fini dell'analisi non è stato fornito alcun dato dal quale fosse possibile risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. L'identificativo anonimo del paziente contenuto in ogni archivio ha permesso il linkage tra i vari database.

In ottemperanza alla normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali retrospettive, il progetto da cui sono state tratte queste analisi è stato notificato al Comitato Etico Locale di ogni Ente sanitario coinvolto: ASL Barletta Andria Trani, Comitato etico interprovinciale Area I (numero protocollo 68/CE/20, data approvazione 3/12/2020); ASL Berica, Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche (CESC) della Provincia di Vicenza (numero protocollo 1627, data approvazione 28/10/2020); ASL Foggia, Comitato etico interprovinciale Area I (numero protocollo 63/CE/20, data approvazione 3/12/2020); ASL Genova, Comitato Etico Regionale Liguria, (numero protocollo 0179046/2020, data approvazione 14/06/2021); ASL Roma 6, Comitato Etico "Lazio 2" (numero protocollo 0216084/2020, data approvazione 16/12/2020); ASL Taranto, Comitato Indipendente di Etica Medica (numero protocollo 48144, data approvazione 28/05/2021); ASL Teramo, Comitato Etico per le province di L'Aquila e Teramo (numero protocollo 11, data approvazione 24/03/2021); ASL Umbria 2, Comitato Etico Regionale Umbria (numero protocollo 19414/20/ON, data approvazione 16/09/2020); ASL Serenissima, Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della provincia di Venezia e IRCCS S. Camillo (2 data approvazione 8/07/2020).

VARIABILI IN ANALISI

Mediante i dati contenuti nei database amministrativi, vengono dapprima selezionati tutti i pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2.

» La diagnosi di diabete di tipo 2 viene identificata sia mediante il flusso nosologico scheda di dimissione ospedaliera, valutando la presenza di ricoveri in diagnosi principale o secondaria per diabete di tipo 2 (codici ICD-9: 250.x0; 250.x2), sia mediante il flusso delle

prescrizioni farmaceutiche per terapie indicate per il trattamento del diabete di tipo 2 (mediante la presenza di almeno una prescrizione di antidiabetici orali (codice ATC A10B) per i pazienti con età ≥ 18 anni oppure mediante la presenza una prescrizione di insuline e analoghi (codice ATC A10A) per i pazienti con età ≥ 40 anni.

» Il rischio cardiovascolare elevato o molto elevato è stato identificato mediante i criteri sottostanti:²⁵

Metodologia n. 1

- *Rischio molto elevato*, identificato mediante la presenza del diabete con danno d'organo [precedente ricovero per retinopatia (codice ICD- 9-CM: 362.0), oppure neuropatia (codice ICD- 9-CM: 250.6, 337.1, 357.2), oppure presenza di microalbuminuria (escrezione urinaria di albumina ≥ 30 mg/24 ore o concentrazione di albumina urinaria ≥ 20 mg/L o albumina: rapporto della creatinina ≥ 20 mg/g per i maschi, ≥ 30 mg/g per le femmine)] oppure la presenza di almeno 3 principali fattori di rischio.
- *Rischio elevato*, identificato mediante la presenza del diabete senza danno d'organo [precedente ricovero per retinopatia (ICD-9- codice CM 362.0), oppure neuropatia (codice ICD-9-CM 250.6, 337.1, 357.2), oppure presenza di microalbuminuria (escrezione urinaria di albumina ≥ 30 mg/24 ore o concentrazione di albumina urinaria ≥ 20 mg/L o albumina: creatinina rapporto ≥ 20 mg/g per i maschi, ≥ 30 mg/g per le femmine)] oppure la presenza di almeno uno dei principali fattori di rischio.
- I fattori di rischio sono stati identificati mediante la seguente metodica: presenza di almeno un precedente evento cardiovascolare (codici ICD-9-CM: 410-414, 430-438, 440, 443, V4582, 0066, 3609, 3610); oppure valore di colesterolo LDL >190 mg/dL; oppure valore del colesterolo totale >310 mg/dL, oppure almeno 2 prescrizioni di antipertensivi (codici ATC: C03, C07, C08, C09); oppure almeno 2 prescrizioni di terapia cardiaca (codice ATC: C01), oppure almeno 2 prescrizioni di antiaggreganti piastrinici (codice ATC: B01AC), oppure almeno 2 prescrizioni di anticoagulanti (codici ATC: B01AA, B01AB).

È stata inoltre elaborata un'analisi di sensibilità (*Metodologia n. 2*) considerando la presenza dell'ipertensione nella valutazione del rischio cardiovascolare molto alto come fattore di rischio singolo e indipendente non associato pertanto alla presenza di almeno 3 fattori di rischio.

La malattia cardiovascolare è stata identificata mediante la presenza di almeno una dimissione ospedaliera in diagnosi principale o accessoria per: infarto miocardico acuto (codice ICD-9-CM: 410), altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica (codice ICD-9-CM: 411), infarto miocardico pregresso (codice ICD-9-CM: 412), angina pectoris (codice ICD-9-CM: 413), altre forme di cardiopatia ischemica cronica (codice ICD-9-CM: 414), occlusione delle arterie cerebrali (codice ICD-9-CM: 434), ischemia cerebrale transitoria (codice ICD-9-CM: 435), vasculopatie cerebrali acute, mal definite (codice ICD-9-CM: 436), aterosclerosi (codice ICD-9-CM: 440), altre malattie vascolari periferiche (codice ICD-9-CM: 443), presenza di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD-9-CM: V45.82), angioplastica percutanea coronarica transluminale (PTCA) o atrectomia coronarica (codice ICD-9-CM: 00.66), altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica (codice ICD-9-CM: 36.09) oppure per presenza di esenzione attiva per scompenso cardiaco (codice esenzione 021).

- » I pazienti sono stati considerati in trattamento se presentavano almeno una prescrizione per farmaci ipoglicemizzanti (codice ATC A10).
- » Mediante il flusso del laboratorio analisi (per gli enti con disponibilità di tale dato) è stato identificato un valore di HbA1c <6% oppure <7% (mediante la presenza di un valore inferiore a 42 mmol/mol per HbA1c <6% mentre è stato considerato un valore inferiore a 53 mmol/mol per HbA1c <7%).
- » I pazienti in trattamento per diabete di tipo 2 sono stati considerati aderenti al trattamento in relazione alla copertura terapeutica valutata mediante la metodica del fail-to-refill.²⁶ In base alla data dell'ultima prescrizione e alla "copertura posologica" in quest'ultima contenuta, vengono identificati tutti i pazienti che avrebbero dovuto ritirare una prescrizione per

una terapia cronica nell'ultimo mese e viene successivamente verificato se ciò sia effettivamente avvenuto o meno (fail-to-refill).²⁶ La discontinuità è stata dunque valutata attraverso tale metodologia, con una tolleranza del 50%. Se invece un paziente aveva mantenuto tale copertura per tutto il periodo di riferimento (refill), è stato considerato aderente (non discontinuità).

- » Analogamente a quanto visto in precedenza, le prescrizioni per SGLT2 e GLP1 sono state tracciate mediante il flusso delle prescrizioni farmaceutiche considerando la presenza dei seguenti codici ATC: A10BJ01, A10BJ02, A10BJ03, A10BJ05, A10BJ06, A10BK01, A10BK02, A10BK03, A10BK04.
- » La presenza della visita cardiologica e diabetologica è stata tracciata mediante il flusso della specialistica ambulatoriale, mediante la presenza di almeno un accesso ambulatoriale identificato tramite il rispettivo codice regionale per la codifica delle branche. Per tali indicatori, sono state calcolate le percentuali dei pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con una visita specialistica diabetologica (primo indicatore) e con una visita specialistica cardiologica (secondo indicatore). Tali indicatori sono stati calcolati per i soli enti con disponibilità del dato.

RISULTATI

Tutti gli indicatori sono stati calcolati in termini percentuali. I risultati relativi al campione di Enti inclusi nel progetto sono riportati in Tabella 1.

INDICATORI RELATIVI ALLA VALUTAZIONE ALLA PRESENZA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

In relazione al primo indicatore considerato (Indicatore DM2 CV RISK – 1), la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato è risultata essere pari all' 80,45%. Mentre, in relazione al secondo indicatore (Indicatore DM2 CV RISK – 2), la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare

molto elevato è risultata essere pari al 19,54%. Nell'analisi di sensibilità in cui l'ipertensione veniva considerata

come fattore di rischio indipendente dalla presenza di altri fattori, la percentuale di pazienti con DM2 a rischio

TABELLA 1.A

Indicatori relativi alla valutazione alla presenza del rischio cardiovascolare

Dettaglio indicatori DM2 CV RISK	Valore indicatore
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato. (INDICATORE DM2 CV RISK – 1 metodica n. 1)	80,45%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare molto elevato. (INDICATORE DM2 CV RISK – 2 metodica n.1)	19,54%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato. (INDICATORE DM2 CV RISK – 1 metodica n. 2 analisi di sensibilità)	23,64%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare molto elevato. (INDICATORE DM2 CV RISK – 2 metodica n. 2 analisi di sensibilità)	73,36%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare. (INDICATORE DM2 CV RISK - 3)	79,95%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare. (INDICATORE DM2 CV RISK - 4)	20,05%

TABELLA 1.B

Indicatori relativi alla valutazione del controllo del diabete

Dettaglio indicatori DM2 CTRL	Valore indicatore
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con HbA1c <6%. (INDICATORE DM2 CTRL - 1)	11,35%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con HbA1c <7%. (INDICATORE DM2 CTRL - 2)	33,19%

TABELLA 1.C

Indicatore relativo alla valutazione dell'aderenza al trattamento

Dettaglio indicatore DM ADERENZA	Valore indicatore
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) aderenti al trattamento. (INDICATORE DM2 ADERENZA - 1)	71,55%

TABELLA 1.D

Indicatori relativi alla valutazione presenza del trattamento con SGLT2 o GLP1 – 1

Dettaglio indicatori DM2 USO SGLT2 o GLP1	Valore indicatore
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1. (INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 1 metodica 1)	13,20%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare molto elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1. (INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 2 metodica 1)	17,75%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1. (INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 1 metodica 2 analisi di sensibilità)	14,16%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare molto elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1. (INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 – 2 metodica 2 analisi di sensibilità)	15,80%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare in trattamento con SGLT2 o GLP1. (INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 - 3)	13,16%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare in trattamento con SGLT2 o GLP1. (INDICATORE DM2 USO SGLT2 o GLP1 - 4)	18,01%

TABELLA 1.E

Indicatori relativi alla valutazione presenza di visite specialistiche (diabetologica e cardiologica):

Dettaglio indicatori DM	Valore indicatore
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con una visita specialistica diabetologica. (INDICATORE DM2 SPECIALISTICA - 1)	27,73%
Percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con una visita specialistica cardiologica. (INDICATORE DM2 SPECIALISTICA - 2)	21,42%

cardiovascolare elevato era pari al 23,64% mentre per il rischio cardiovascolare molto elevato era 73,36%.

Il calcolo del terzo indicatore (Indicatore DM2 CV RISK - 3) ha mostrato una percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare circa pari al 79,95%; mentre, il calcolo del quarto indicatore (Indicatore CV RISK - 4) ha mostrato una percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare pari al 20,10%.

INDICATORI RELATIVI ALLA VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DEL DIABETE

In relazione al primo indicatore relativo alla valutazione del controllo del diabete (indicatore DM2 CTRL - 1), la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con HbA1c <6% è risultata essere circa pari all'11,35%. Mentre la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con HbA1c <7% (Indicatore DM2 CTRL - 2) è risultata essere pari al 33,19%. Tali indicatori sono stati calcolati per il solo ente con disponibilità del dato, pertanto, il valore ottenuto dovrà essere contestualizzato considerando tale limitazione.

INDICATORE RELATIVO ALLA VALUTAZIONE DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO

La percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) aderenti al trattamento è risultata essere pari a 71,55% (Indicatore DM2 ADERENZA - 1), utilizzando come misura di aderenza la copertura terapeutica valutata mediante fail-to-refill.²⁶ I pazienti sono stati considerati aderenti valutando se nell'ultimo mese rispetto all'ul-

tima prescrizione della terapia per il diabete (qualsiasi trattamento) avessero effettivamente ritirato la prescrizione, mantenendo così la "copertura posologica" (non discontinuità).

INDICATORI RELATIVI ALLA VALUTAZIONE PRESENZA DEL TRATTAMENTO CON SGLT2 O GLP1 - 1

In relazione al primo indicatore considerato (Indicatore DM2 USO SGLT2 o GLP1 - 1), la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1 è risultata essere pari a 13,20%. Mentre in relazione al secondo indicatore (DM2 USO SGLT2 o GLP1 - 2), la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare molto elevato in trattamento con SGLT2 o GLP1 è risultata essere pari a circa il 17,75%. Considerando l'analisi di sensibilità per la valutazione del rischio cardiovascolare, la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con SGLT2 o GLP1 era del 14,16% nel caso del rischio cardiovascolare elevato e 15,80% nel caso del rischio molto elevato.

Il calcolo del terzo indicatore (indicatore DM2 USO SGLT2 o GLP1 - 3) ha mostrato una percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare in trattamento con SGLT2 o GLP1 pari al 13,16%. Mentre il calcolo del quarto indicatore (Indicatore DM2 USO SGLT2 o GLP1 - 4) ha evidenziato una percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare in trattamento con SGLT2 o GLP1 pari al 18,01%.

INDICATORI RELATIVI ALLA VALUTAZIONE PRESENZA DI VISITE SPECIALISTICHE (DIABETOLOGICA E CARDIOLOGICA)

Il calcolo del primo indicatore (Indicatore DM2 SPECIA-

LISTICA – 1) ha mostrato una percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con una visita specialistica diabetologica pari al 27,73%. Mentre in relazione al secondo indicatore (Indicatore DM2 SPECIALISTICA – 2), la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci per il diabete (qualsiasi trattamento) con una visita specialistica cardiologica è risultata essere pari al 21,42%. Essendo tali indicatori calcolati per i soli enti con disponibilità del dato, il valore ottenuto dovrà essere contestualizzato considerando tale limitazione.

DISCUSSIONE

Nonostante i continui progressi nella cura del diabete e gestione delle complicanze associate, i dati ad oggi disponibili mostrano come nella normale pratica clinica il controllo di tale patologia appaia ancora non ottimale e solo una quota esigua di pazienti raggiunga gli obiettivi terapeutici.²¹

È noto che la patologia cardiovascolare rappresenta la principale causa di ospedalizzazione dei pazienti diabetici (per scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica cronica, occlusione arterie cerebrali, aritmie cardiache, aterosclerosi), determinando il maggior impatto sui costi sanitari sia diretti che indiretti legati al diabete.¹² Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) congiuntamente alla Società Europea per lo Studio del Diabete (EASD)¹⁸ hanno identificato tre fasce di rischio cardiovascolare, molto elevato, elevato e moderato, sulla base di caratteristiche, quali malattia aterosclerotica accertata, danno d'organo e fattori di rischio multipli, come età, fumo, obesità e ipertensione. In tale contesto, la stratificazione dei pazienti diabetici per rischio cardiovascolare rappresenta un passaggio fondamentale per poter mettere in atto una prevenzione cardiovascolare più o meno intensiva sulla base del profilo di rischio, nell'ottica di alleviare il burden clinico ed economico del diabete.

Analisi volte a valutare i profili di appropriatezza d'uso dei medicinali attraverso l'individuazione di indicatori

ideali a sintetizzare sia le scelte prescrittive del medico sia le modalità di utilizzazione dei farmaci da parte del paziente potrebbero generare evidenze utili al fine di implementare, migliorare e ottimizzare la cura del paziente diabetico. Il presente progetto si proponeva pertanto di elaborare un pacchetto di indicatori di appropriatezza prescrittiva e aderenza al trattamento al fine di supportare le singole realtà locali nell'implementazione di un processo di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'efficienza con l'obiettivo ultimo di rispettare i vincoli di bilancio (obiettivo economico) e di garantire l'accesso alle terapie, raggiungendo determinati livelli assistenziali per la cura del paziente (obiettivo clinico). Tale processo di cambiamento è stato concepito partendo dall'identificazione del problema "locale" fino al raggiungimento di una proposta di effettiva risoluzione. Prendendo in esame il flusso delle diverse azioni intraprese, è stato dapprima identificato l'obiettivo economico al fine di definire la correlazione con le possibili soluzioni da applicare sul territorio locale (STEP 1 **"PRO-CAPITE"**). La fase successiva, lo STEP 2, consiste nella progettazione degli **"INDICATORI DI APPROPRIATEZZA E ADERENZA"** che si caratterizzano per un cambio di prospettiva nella misurazione e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva rispetto ai più tradizionali indicatori di consumo (solitamente espressi in termini di volumi oppure di spesa) in quanto sono correlati agli esiti clinici, consentono pertanto una spiegazione della variazione prescrittiva e una razionalizzazione delle risorse, supportando la commisurazione del fabbisogno e la prioritizzazione degli interventi. Lo step che segue è la discussione dei risultati in gruppi di lavoro al fine di definire anche gli strumenti e le modalità di applicazione (STEP 3 **"CONCERTAZIONE"**). Successivamente, lo STEP 4 **"LEGITTIMIZZAZIONE"** prevede la Legittimazione del Modello (Delibera/Decreto) mediante l'inserimento degli indicatori di monitoraggio all'interno dei piani aziendali. Successivamente, lo STEP 5 **"MONITORAGGIO"** prevede la possibilità di disporre, un monitoraggio del set di indicatori progettati in modo periodico con una valutazione annuale. Infine, considerando che tale monitoraggio periodico

degli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti rappresenta una forma di audit clinico con i prescrittori, lo STEP 6 “**AUDIT**”, tappa finale del processo, potrebbe rappresentare uno strumento utile per ottimizzare la gestione dei pazienti con diabete e rischio cardiovascolare e allocare correttamente le risorse. Gli indicatori di aderenza, misurando il grado di scostamento tra modalità prescrittive e standard predefiniti sulla base delle raccomandazioni scientifiche, si configurano come uno strumento attraverso cui il prescrittore identifica il benchmark terapeutico di riferimento e valuta il proprio scostamento.

Gli indicatori analizzati hanno mostrato come la percentuale di pazienti affetti da diabete di tipo 2 che presentava un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato era superiore all'80%. Tali risultati sono concordi con i dati della letteratura scientifica nazionale: evidenze pubblicate dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno mostrato che delle oltre 490 mila persone con diabete monitorate ogni anno nei Centri di diabetologia italiani, il 65% dei soggetti con diabete tipo 1 e più del 78% dei soggetti con diabete di tipo 2 sono a rischio molto alto di sviluppare un evento cardiovascolare.²⁷ Al complesso quadro cardiovascolare di tali soggetti, oltre al diabete per sé, contribuiscono significativamente altri fattori di rischio noti. La presenza dell'ipertensione nei pazienti a rischio molto alto è risultata essere pari a circa l'80,4%.²⁷ Altri fattori “modificabili” si osservano con preoccupante frequenza nei soggetti diabetici a rischio cardiovascolare molto elevato, con l'obesità che interessa poco meno della metà di tali pazienti e il fumo circa il 19%.²⁷ Ciò conferma, che accanto al monitoraggio degli indicatori in ambito di controllo terapeutico, focus del presente progetto, anche gli interventi sugli stili di vita dovrebbero far parte di quell'insieme di azioni mirate al controllo globale del rischio cardiovascolare.²⁷

Nella popolazione con diabete di tipo 2 del presente progetto, all'identificazione dei profili di rischio cardiovascolare secondo i criteri precedentemente descritti in letteratura,²⁵ è stata affiancata un'analisi di sensibilità in cui l'ipertensione veniva considerata nella valutazione

del rischio cardiovascolare molto alto come fattore di rischio singolo, indipendentemente dalla presenza di almeno 3 fattori di rischio. Non è invece stato possibile replicare un'analisi simile sui fattori “fumo” e “obesità”, in quanto non tracciabili nei flussi amministrativi. Utilizzando l'analisi di sensibilità con l'ipertensione come fattore singolo, la percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 a rischio cardiovascolare elevato era pari al 23,64% e quella dei pazienti a rischio molto elevato pari al 73,36%, in linea con il report 2020 della AMD.²⁷ Inoltre, l'aderenza al trattamento (secondo la metodica del fail-to-refill²⁶) è risultata essere pari a circa il 70% nei pazienti in trattamento. Tale andamento è stato riscontrato anche nella letteratura scientifica nazionale: evidenze pubblicate hanno mostrato come una proporzione consistente di pazienti con diabete di tipo 2 ancora non riceva un adeguato trattamento farmacologico, mostrando anche una scarsa aderenza alle raccomandazioni sul trattamento per il diabete.^{22,23,28-31}

A nostra conoscenza, non sono presenti in letteratura analisi del tutto analoghe con cui fare delle opportune comparazioni. Pertanto, è stato preso a riferimento come unico termine di paragone disponibile l'indicatore “aderenza” per i farmaci antidiabetici riportato nell'ultimo Rapporto Nazionale Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 2022.³² Nel presente studio, l'aderenza risulta migliore rispetto al report OSMED-AIFA 2022, ma tale discrepanza potrebbe essere spiegata sulla base della diversa metodica utilizzata per valutare l'aderenza, che era quella della proporzione di giorni coperti (PDC, proportion of days covered) nel report OSMED 2022, e del fail-to-refill²⁶ nel nostro progetto, in cui abbiamo considerato l'aderenza (o non discontinuità) con una tolleranza del 50%. Con l'approccio fail-to-refill, infatti, i pazienti in trattamento per diabete di tipo 2 sono stati considerati aderenti in base alla data dell'ultima prescrizione, nel caso in cui avessero mantenuto la “copertura posologica”, ovvero effettivamente ritirato la prescrizione della nell'ultimo mese (refill). Un altro motivo nella differenza rispetto all'indicatore aderenza potrebbe risiedere nella fascia di età della

popolazione considerata: infatti nel report OSMED nella sezione dedicata alle terapie antidiabetiche, si fa riferimento ai soggetti >45 anni³², mentre nel nostro lavoro per tutti gli indicatori abbiamo considerato in generale la popolazione adulta (>18 anni).²⁴ A livello internazionale, vi sono poche evidenze disponibili nella quali sono state riscontrate simili metodiche di analisi. Negli ultimi anni, in Germania l'Istituto Robert Koch ha sviluppato un sistema di sorveglianza, iniziando dal diabete come modello paradigmatico di altre malattie non trasmissibili ad alto impatto sociale e sulla salute pubblica.³⁵ Differentemente dal nostro lavoro, in cui il punto di partenza è stata la reale pratica clinica, lo studio tedesco ha preso spunto da un'ampia revisione della letteratura disponibile, seguita da un processo strutturato di consenso, arrivando alla identificazione di un insieme armonizzato di 30 indicatori principali e 10 supplementari focalizzati su quattro aree di intervento: riduzione del rischio di diabete, miglioramento della diagnosi precoce e del trattamento del diabete, riduzione delle complicanze del diabete, riduzione dei costi e consumi sanitari per la gestione della malattia.²⁴

La presente analisi ha evidenziato come solo una esigua percentuale dei pazienti con diabete e con rischio cardiovascolare elevato e molto elevato risulti in trattamento con gli inibitori SGLT2 o GLP1 (circa pari al 13% dei pazienti a rischio elevato e al 18% dei pazienti a rischio molto elevato), confermando un sottoutilizzo dei farmaci antidiabetici con azione specifica nella prevenzione del rischio cardiovascolare, il cui impiego è raccomandato dalle Linee Guida nazionali e internazionali.¹⁷⁻²¹

La progettazione e il calcolo degli indicatori hanno permesso di evidenziare alcuni importanti elementi di riflessione. Un elemento di forza del presente studio risiede nella focalizzazione di azioni volte a promuovere, monitorare e implementare l'appropriatezza prescrittiva, anche con il coinvolgimento dei prescrittori sia nella fase di progettazione e analisi che nella successiva attività di audit: la possibilità di ridurre il gap tra raccomandazioni terapeutiche e pratica clinica potrebbe comportare un miglioramento dello stato di salute del paziente e una mi-

nimizzazione del consumo di risorse sanitarie secondo la prospettiva del SSN. Evidenze scientifiche hanno dimostrato come disporre periodicamente un monitoraggio e valutazione di indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti possa offrire l'opportunità di organizzare e sviluppare all'interno delle singole realtà locali processi di governo clinico e di monitoraggio interno, per il miglioramento dell'assistenza al paziente, in forma di audit clinico.^{33,34} È ampiamente riconosciuto in letteratura l'impatto positivo dell'audit clinico sulla pratica clinica in termini di miglioramento della compliance da parte degli operatori sanitari alle pratiche desiderate e della qualità assistenziale.^{33,34}

Altro aspetto rilevante del presente progetto è la rappresentatività del campione in analisi, in quanto i dati amministrativi si riferivano a circa il 9,7% della popolazione italiana e le caratteristiche demografiche erano comparabili in termini di età media e distribuzione dei sessi alla media nazionale (età media 46 anni, 49% uomini, da ISTAT). La distribuzione degli enti afferenti era più concentrata a sud e nord Italia; tuttavia, la minor percentuale di enti delle regioni centrali non è da considerarsi un limite metodologico, dato che il diabete è una patologia senza specifiche prevalenze geografiche sul territorio.

I risultati devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni legate sia alla natura della fonte dati utilizzata (database amministrativi) sia in relazione al disegno osservazionale dell'analisi. In particolare, i principali limiti dell'analisi sono imputabili all'assenza di informazioni cliniche inerenti alla gravità/attività della patologia. Inoltre, il dato relativo alla percentuale di visite diabetologiche e cardiologiche potrebbe essere sotto-stimato dal momento che tali visite specialistiche non sono sempre tracciabili nel database poiché a volte richieste con codice generico. I dati qui presentati, elaborati all'interno del progetto "Appropriatezza prescrittiva e aderenza al trattamento: una proposta di indicatori nell'ambito del diabete e rischio cardiovascolare" hanno permesso di valutare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza al trattamento nell'ambito del diabete di

tipo 2 in un contesto di normale pratica clinica. Il monitoraggio periodico degli indicatori individuati associato ad un'attività di audit con i prescrittori potrebbe rappresentare uno strumento utile al fine di migliorare la gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 e ottimizzare il consumo di risorse sanitarie.

DISCLAIMER

Le attività di medical writing, supporto editoriale e for-

mattazione sono state affidate da Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. a CliCon s.r.l. Società Benefit. Boehringer Ingelheim ha avuto l'opportunità di rivedere il manoscritto per verificarne l'accuratezza medica e scientifica e per aspetti inerenti la proprietà intellettuale. Gli autori hanno partecipato alla stesura dell'articolo a titolo gratuito.

Questo articolo è stato realizzato grazie al supporto non condizionante di Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la Sanità pubblica. Che cos'è il Diabete. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/igea/diabete>. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
2. Ministero della Salute. Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito. Data di pubblicazione: 16 maggio 2022, ultimo aggiornamento 16 maggio 2022. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioNotizieNutrizione.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5900>. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
3. Cebrián-Cuenca AM, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Orozco-Beltrán D, Consuegra-Sánchez L. Half of patients with type 2 diabetes mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Feb 9;28(18):e32-e34. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa073.
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862.
5. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, Heiss G. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999 Jul;22(7):1077-83. doi: 10.2337/diacare.22.7.1077.
6. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006 Jan 14;332(7533):73-8. doi: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
7. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
8. International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Disponibile su: <https://www.idf.org>. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
9. WHO - Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control. Disponibile su: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
10. Marcellusi A, Sciattella P, Bini C, Rotundo MA, Aimaretti G, Mennini FS. Analisi dei costi associati ai pazienti con diabete di tipo 2 a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata [Economic burden of diabetic patients with established atherosclerotic cardiovascular disease or risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease]. *Recenti Prog Med.* 2021 Apr;112(4):302-310. Italian. doi: 10.1701/3584.35689.
11. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. doi: 10.2337/dc18-S008.
12. Scalone L, Cesana G, Furneri G, Ciampichini R, Beck-Peccoz P, Chiodini V, Mangioni S, Orsi E, Fornari C, Mantovani LG. Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One.* 2014 Dec 3;9(12):e113741. doi: 10.1371/journal.pone.0113741.
13. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019. Disponibile su: <http://bit.ly/382C9tm>. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
14. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. 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 Endocrinol.* 2019 Oct;7(10):776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
15. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
 16. Cherney DZI, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Cosentino F, Pratley R, Shih WJ, Frederich R, Maldonado M, Liu J, Wang S, Cannon CP; VERTIS CV Investigators. Kidney outcomes using a sustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: A meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials. *Clin Cardiol.* 2021 Aug;44(8):1139-1143. doi: 10.1002/clc.23665.
 17. Linee Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Disponibile su: <https://snlg.iss.it/?cat=6>. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
 18. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
 19. Mannucci E, Candido R, Delle Monache L, Gallo M, Giaccari A, Masini ML, Mazzone A, Medea G, Pintaudi B, Targher G, Trento M, Turchetti G, Lorenzoni V, Monami M). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Evidenze a supporto della linea guida. *JAMD Vol.* 24/3. Doi: 10.36171/jamd21.24.3.6
 20. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota AIFA 100. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728125/nota-100.pdf>. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
 21. Candido F et al. Diabete e malattia cardiovascolare: nuove evidenze? *The Journal of AMD.* 2018 Vol. 21, Supplemento 4.
 22. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100.
 23. Sabaté E, World Health Organization, eds. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization 2003. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
 24. Rapporto Nazionale Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Anno 2015 "L'uso dei Farmaci in Italia". Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/Rapporto_OsMed_2015__AIFA.pdf. Ultimo accesso: 26 settembre 2023.
 25. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016 Oct 25;8:649-655. doi: 10.2147/CEOR.S107992.
 26. Degli Esposti L, Buda S, Nappi C, Paoli D, Perrone V; Network Health-DB. Implications of COVID-19 Infection on Medication Adherence with Chronic Therapies in Italy: A Proposed Observational Investigation by the Fail-to-Refill Project. *Risk Manag Healthc Policy.* 2020 Dec 30;13:3179-3185. doi: 10.2147/RMHP.S265264.
 27. Pintaudi B, et al. Profili di assistenziali nei pazienti con DM1 e DM2 in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare. *Sanitaria.* Disponibile su: https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia_25_1_2021-prot.pdf. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
 28. Tiktin M, Celik S, Berard L. Understanding adherence to medications in type 2 diabetes care and clinical trials to overcome barriers: a narrative re-

- view. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):277-87. doi: 10.1185/03007995.2015.1119677.
29. Sapkota S, Brien JA, Greenfield JR, Aslani P. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes--Components of Interventions. *PLoS One.* 2015 Jun 8;10(6):e0128581. doi: 10.1371/journal.pone.0128581.
30. Boas LC, Lima ML, Pace AE. Adherence to treatment for diabetes mellitus: validation of instruments for oral antidiabetics and insulin. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014 Jan-Feb;22(1):11-8. doi: 10.1590/0104-1169.3155.2386.
31. Gentile S & Strollo F. Aderenza e semplicità: quale ruolo nella terapia con GLP1-RA. Collana Editoriale AMD 2020. Disponibile su: https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/47321_Monografia_AMD_GLP1.pdf. Ultimo accesso: 6 giugno 2023.
32. Rapporto Nazionale Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Anno 2022 "L'uso dei Farmaci in Italia". Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>. Ultimo accesso: 26 settembre 2023.
33. Baronciani D, Perrone E, Magrini N. Audit clinico: uno strumento per favorire il cambiamento. In: Collana "Contributi per il governo clinico". Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2014.
34. Tinmouth J, Patel J, Hilsden RJ, Ivers N, Llovet D. Audit and feedback interventions to improve endoscopist performance: Principles and effectiveness. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Jun;30(3):473-85. doi: 10.1016/j.bpg.2016.04.002.
35. Gabrys L, Heidemann C, Schmidt C, Baumert J, Teti A, Du Y, Paprott R, Ziese T, Banzer W, Böhme M, Borrmann B, Busse R, Freitag M, Hagen B, Holl R, Icks A, Kaltheuner M, Koch K, Kümmel S, Kuhn J, Kuß O, Laux G, Schubert I, Szecsenyi J, Uebel T, Zahn D, Scheidt-Nave C. Selecting and defining indicators for diabetes surveillance in Germany. *J Health Monit.* 2018 Jun 6;3(Suppl 3):3-21. doi: 10.17886/RKI-G-BE-2018-063.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it