



Direzione Regionale: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

Area: POLITICA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE

N. 609307 del **27 GIU. 2014**

Proposta n. 11028 del 24/06/2014

Oggetto:

Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale " Testo Unico dicembre 2010 di cui al Decreto Commissariale del 29 marzo 2011 n.U0026; riunioni della Commissione di aprile e maggio 2014.

Proponente:

Estensore

GIULIANI MARCELLO

Responsabile del procedimento

GIULIANI MARCELLO

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

Direttore Regionale

F. DEGRASSI

Protocollo Invio

Firma di Concerto

Oggetto: Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale “ Testo Unico dicembre 2010 di cui al Decreto Commissariale del 29 marzo 2011 n.U0026; riunioni della Commissione di aprile e maggio 2014.

Il Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria

Su proposta del responsabile dell'area Politica del farmaco;

VISTA la Legge Regionale del 18 febbraio 2002, n.6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 “*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*” e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Decreto Commissariale U0003 del 2 settembre 2008 inerente “*Revisione del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale e protocolli terapeutici al fine del riallineamento della spesa farmaceutica ospedaliera agli obiettivi programmati*”;

VISTO il Decreto Commissariale U0074 del 23 settembre 2009 “*Indirizzi per la razionalizzazione della spesa farmaceutica ospedaliera*”;

VISTO il Decreto Commissariale del 29 marzo 2011, U0026 avente per oggetto “*Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale –PTOTR Testo Unico dicembre 2010*”;

VISTO il Decreto Commissariale del 13 giugno 2013 n.U0028 di Costituzione della Commissione per elaborazione e aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale –PTOR ed il successivo Decreto Commissariale di integrazione del 4 luglio 2013 n.U00304;

CONSIDERATO che al punto 4 del Decreto Commissariale del 29 marzo 2011, U0026 è stato dato mandato al Direttore della Direzione Regionale preposta di aggiornare, a seguito delle proposte avanzate dalla “Commissione”, il Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale tramite propri atti dirigenziali;

TENUTO CONTO delle determinazioni di aggiornamento al Decreto Commissariale del 29 marzo 2011 U0026 numeri B2657 del 8 aprile 2011, B3518 del 4 maggio 2011, B4414 del 6 giugno 2011, B5030 del 23 giugno 2011, B6171 del 29 luglio 2011, B8471 del 10 novembre 2011, B9212 del 1 dicembre 2011, B01353 del 7 marzo 2012, B02634 del 7 maggio 2012, B3198 del 29 maggio 2012, B04121 del 9 luglio 2012, B4812 del 30 luglio 2012, G01776 del 6.11.2013, G02681 del 20.11.2013, G00102 del 9 gennaio 2014, G00374 del 20 gennaio 2014, G06298 del 29 aprile 2014;

CONSIDERATO che la Commissione nelle riunioni del 8 aprile e 9 maggio 2014 ha proposto integrazioni e modifiche al Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale del 29 marzo 2011 n.U0026;

RITENUTO, pertanto, necessario recepire le indicazioni fornite dall'apposita “Commissione”, come indicato nei verbali delle riunioni di cui al punto precedente che sono agli atti presso gli uffici regionali preposti;

Per quanto sopra esposto che si ritiene integralmente accolto,

DETERMINA

- 1) Inserire i medicinali elencati nella tabella appresso riportata nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale –PTOTR di cui al Decreto Commissariale del 29 marzo 2011 n.U0026 e ss.mm.ii., come da indicazione della Commissione preposta all’elaborazione e aggiornamento dello stesso Prontuario nelle riunioni del 8 aprile e 9 maggio 2014:

<i>Principio attivo</i>	<i>Via / modalità di somministrazione</i>	<i>ATC</i>	<i>NOTE</i>
Axitinib	os	L01XE17	
Tegafur+Gimeracil+Oteracil	os	L01BC53	
Eslicarbazepina	os	N03AF04	

- 2) Aggiungere la seguente nota contrassegnata dal codice V4 al medicinale Carbonato idrato di lantanio già inserito nel PTOR: *Da riservare a pazienti che possono presentare problemi di compliance nell’assunzione delle compresse.*
- 3) Recepire il documento elaborato dalla Commissione PTOR denominato “Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete”; documento che fa parte integrante del presente provvedimento.

Il presente provvedimento entrerà in vigore dal giorno della sua adozione e sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e reso disponibile anche sul sito web della Regione Lazio.

Il Direttore
Dott.ssa Flori Degrassi



Regione Lazio

**Documento regionale di indirizzo
sul ruolo dei nuovi farmaci
incretino-mimetici
per la cura del diabete**

A cura del gruppo di lavoro PTOTR della Regione Lazio

Maria Corongiu, Anna Kohn, Felice Musicco, Paolo Nencini,

Salvatore Scommegna;

Per il DEP: Laura Amato, Marina Davoli, Eliana Ferroni, Simona Vecchi

Indice

1. Obiettivi del documento.....	5
2. Background.....	5
3. Epidemiologia del diabete mellito di tipo 2 (DM2) in Italia e nella Regione Lazio	5
4. Trattamento del diabete mellito di tipo 2.....	8
5. Efficacia e sicurezza dei farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito di tipo 2: revisione della letteratura scientifica.....	9
Efficacia	9
Glicemia a digiuno	11
Peso corporeo	12
Complicanze CV (Mortalità totale e cardiovascolare, IMA, Ictus, scompenso cardiaco).....	14
Complicanze micro vascolari(retinopatia, nefropatia)	15
Amputazioni.....	15
Sicurezza	15
Pancreatite e tumori pancreatici	17
Tumori della tiroide	17
Altri effetti avversi	18
6. Conclusioni e Raccomandazioni	19
Scenario 1.....	19
Scenario 2.....	20
Bibliografia	21
Appendice 1	a
Farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito tipo 2.....	a
Appendice 2	c
Metodi	c
Caratteristiche delle Revisioni sistematiche incluse.....	e
Revisioni sistematiche escluse e motivo dell'esclusione	f
Appendice 3	g
Indicatori di monitoraggio.....	g

1. Obiettivi del documento

Il presente documento contiene linee di indirizzo sull'uso dei nuovi farmaci (incretino-mimetici) per la cura di persone adulte affette da diabete mellito tipo 2 (DM2), sulla base delle conoscenze scientifiche disponibili riguardo l'efficacia degli interventi e dei principi dell'appropriatezza prescrittiva in termini sicurezza e di equità di accesso alle cure.

E' importante ricordare che non si tratta di un documento di linee guida, la cui produzione richiede una metodologia ben definita, bensì di indicazioni sull'uso dei farmaci incretino-mimetici sulla base delle evidenze scientifiche e tratte da linee guida già prodotte.

Come è noto le linee guida non intendono tuttavia sostituirsi alla responsabilità individuale del clinico nel prendere decisioni appropriate in relazione alle circostanze del singolo paziente e in accordo col paziente stesso sulla base di tutti gli elementi informativi disponibili.

Le scelte strategiche che il medico deve effettuare devono, infatti, essere sempre individualizzate al singolo paziente e devono tenere in considerazione la sua storia clinica (età, comorbidità, concomitanti terapie farmacologiche, etc.), lo stato clinico, gli elementi clinici emersi durante il periodo di osservazione e le opzioni terapeutiche disponibili.

Più specificamente, il documento si propone di sintetizzare le evidenze disponibili su:

- il ruolo in terapia degli incretino-mimetici in rapporto agli altri farmaci già disponibili (metformina, sulfaniluree, glitazoni, glinidi, insuline, acarbose);
- possibili criteri di scelta tra le 2 diverse classi di farmaci incretino-mimetici: inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4li) e analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1A a).

Non sono considerate le popolazioni pediatriche, le donne con diabete gestazionale e le persone con diabete mellito di tipo 1.

2. Background

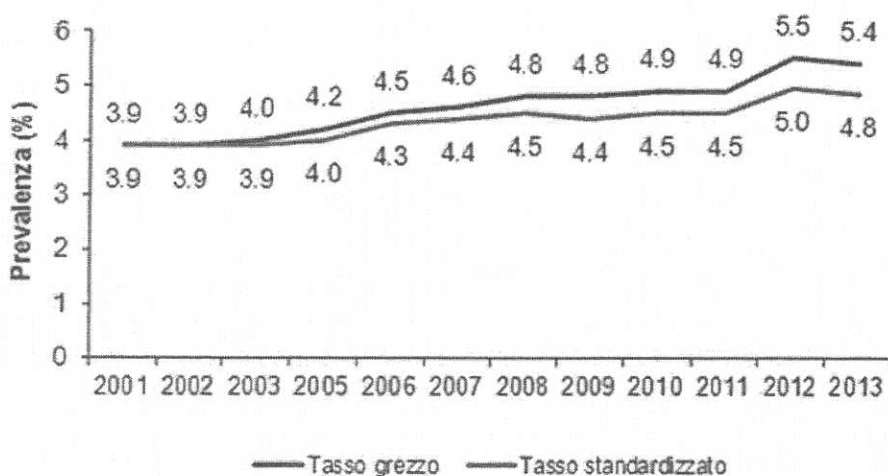
Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle malattie cronico-degenerative più diffuse nella popolazione, rappresenta quasi il 90% di tutti i casi di DM, ed è gravato da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sia sull'attesa che sulla qualità della vita delle persone affette.

Da un punto di vista fisiopatologico il DM2 è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica che in genere progredisce nel tempo senza portare a una carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno grave, di insulino-resistenza su base multifattoriale¹.

La insulino-resistenza e la inappropriata secrezione insulinica portano ad una compromissione della omeostasi glucidica e a una progressiva riduzione della funzione beta-cellulare del pancreas.

3. Epidemiologia del diabete mellito di tipo 2 (DM2) in Italia e nella Regione Lazio

In Italia, i dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2013 indicano che è diabetico il 5,4% degli italiani (5,3% delle donne e 5,6 % degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone. Nel grafico sottostante sono riportati sia i valori grezzi della prevalenza del diabete in Italia (linea blu), sia quelli standardizzati (linea verde), che tengono cioè conto del cambiamento nella composizione per età e sesso della popolazione italiana nel corso degli anni. La prevalenza standardizzata è aumentata dal 3,9% nel 2001 al 4,8% nel 2013. La prevalenza del diabete per anno è stata standardizzata per età e sesso (popolazione di riferimento: Italia 2001, stima ISTAT 57.844.017 residenti)².



Fonte Istat 2013, elaborazione Iss

La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere il 20,4% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni².

Nel Lazio, le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo e disturbi immunitari sono responsabili di circa 2.500 decessi all'anno, di cui l'80% dovuti al diabete mellito. Nel triennio 2010-2012 il tasso standardizzato di mortalità per diabete mellito risulta maggiore negli uomini rispetto alle donne (43.4 per 100.000 uomini vs 31.8 per 100.000 donne).

Sempre nel Lazio, la prevalenza¹ al 31 dicembre 2012 è di 9.4% con un tasso che varia tra le Asl da un minimo di 7.7% ad un massimo di 10.9%.

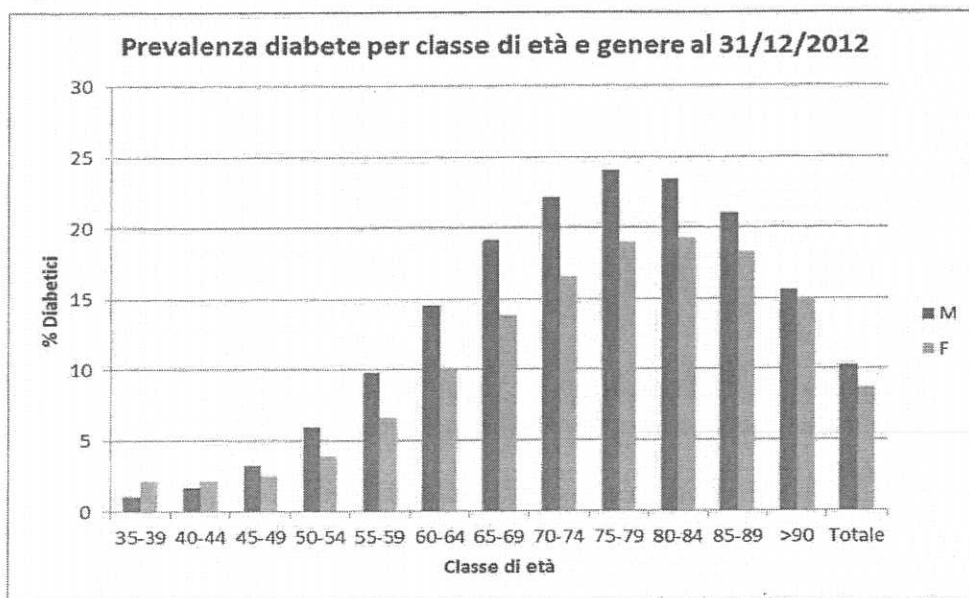
I risultati sono riassunti in tabella 1 e in figura 1.

Tabella 1. Stima della prevalenza di pazienti con Diabete Mellito di tipo2 nel Lazio nel 2012/ 2013

Popolazione (fonte Anagrafe assistiti)	Numerosità popolazione	Prevalenza	
		N	%
Generale (35+ anni)	3,592,886	337,627	9.4
Anziani (65+ anni)	1,156,925	218,482	18.9

¹ La prevalenza del diabete nel Lazio è stata così stimata: sono considerati come diabetici tutti i soggetti di età maggiore o uguale a 35 anni, vivi, residenti e assistiti nella Regione Lazio al 31 dicembre 2012, che soddisfano i seguenti criteri: 1. da Sistema informativo ospedaliero si selezionano i dimessi, in regime ordinario, con diagnosi principale o secondaria di diabete (ICD-IX-CM: 250.XX) nell'anno di stima o nei cinque anni precedenti; 2. dall'archivio delle Prescrizioni Farmaceutiche (Farmaceutica territoriale e farmaci ad erogazione diretta) si selezionano i soggetti con un consumo cronico (definito come consumo di almeno 2 prescrizioni in un anno) di farmaci antidiabetici in almeno uno dei tre anni precedenti l'anno di stima; 3. dall'archivio delle esenzioni si selezionano i soggetti con un codice di esenzione per diabete (O13) attivato precedentemente al periodo in cui si effettua la stima

Figura 1. Pazienti con diabete mellito di tipo2 nel periodo 2012/13 nel Lazio: distribuzione per genere ed età



4. Trattamento del diabete mellito di tipo 2

In aggiunta alla dieta e agli interventi tesi a modificare lo stile di vita, un trattamento farmacologico adeguato nei pazienti con D2M è essenziale per raggiungere il controllo glicemico ottimale evitando così complicazioni quali eventi cardiovascolari, nefrologici, oftalmologici e neurologici. Le Associazioni Americana ed Europea per lo Studio del Diabete concordano nel raccomandare, quando la monoterapia con metformina, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consenta di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, alternative terapeutiche costituite da sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbose, GLP-1A a, DPP-4i o insulina³.

La scelta di questi ultimi farmaci è conseguenza del fatto che le persone con DM2 presentano una carenza dei due peptidi GIP (GastricInhibitoryPolypeptide) e GLP-1A (Glucagon-like Peptide-1), appartenenti alla classe degli incretino-mimetici, un gruppo di ormoni gastrointestinali prodotti dalle cellule endocrine dell'intestino tenue in risposta al pasto. Essi determinano un incremento del rilascio di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche indotto dal pasto, provocando anche un rallentamento dello svuotamento gastrico, e quindi della velocità di assorbimento delle sostanze contenute nei cibi. Questi due peptidi concorrono anche alla soppressione post-prandiale del rilascio di glucagone e al controllo della glicemia postprandiale⁴.

La migliore comprensione di queste caratteristiche di GIP e GLP-1A ha portato negli ultimi anni a ipotizzare un possibile ruolo delle sostanze di tipo incretinico nella terapia del DM2.

Un aspetto interessante di queste molecole è che, a differenza degli altri agenti ipoglicemizzanti orali disponibili, esse possiedono una azione non "ipoglicemizzante", bensì "antiiperglicemizzante". Poiché l'azione di stimolo alla secrezione insulinica degli incretino-mimetici è glucosio-dipendente, esse determinano un rischio di ipoglicemia inferiore rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti (Nauck 1996) (in particolare secretagoghi: sulfaniluree e glinidi) e alla insulina⁴.

Un'altra caratteristica degli incretino-mimetici importante nel trattamento del DM2 è l'induzione di un senso di sazietà determinato dal rallentamento dello svuotamento gastrico⁵. Tale meccanismo sottende anche ad alcuni degli effetti collaterali più frequentemente associati all'uso degli incretino-mimetici: nausea e vomito.

Sul piano clinico l'efficacia dei farmaci incretino-mimetici è rappresentata da una azione favorevole sulla iperglicemia, con riduzione dei valori di HbA1c di entità sostanzialmente analoga a quella di altri ipoglicemizzanti orali (fra 0,6 e 0,8% per i DPP-4i e fra 0,8-1,5% per i GLP-1Aa), associata a una minore incidenza di episodi ipoglicemici (soprattutto rispetto ai farmaci secretagoghi e all'insulina), e ad una azione sul peso corporeo neutra (DPP-4li) o favorevole (GLP-1Aa), con calo ponderale.

In Italia, negli ultimi anni sono state introdotte in commercio:

- 6 incretino-mimetici (4 DPP-4li: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin; e 2 GLP-1A: exenatide e liraglutide)
- 2 associazioni contenenti un DPP-4li (sitagliptin o vildagliptin) e metformina

La prescrizione di questi farmaci è soggetta alla compilazione di piano terapeutico AIFA

In **Appendice 1**, vengono riportati i farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito tipo 2: indicazioni registrate EMA⁶.

5. Efficacia e sicurezza dei farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito di tipo 2: revisione della letteratura scientifica

In **Appendice 2** vengono descritti i metodi utilizzati per il reperimento degli studi, le caratteristiche delle revisioni incluse e le informazioni relative alle revisioni escluse ed i motivi dell'esclusione.

Abbiamo considerato come punto di partenza le Linee guida terapeutiche n.5 dell'Assessorato alla Sanità e alle Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna⁷ che ha effettuato una revisione della letteratura fino a novembre 2011. In una prima fase, per aggiornare il documento abbiamo replicato la strategia di ricerca aggiornandola a marzo 2014.

L'aggiornamento della strategia ha portato all'individuazione di 107 RS e meta-analisi pubblicate nel periodo novembre 2011 - marzo 2014. Dopo eliminazione delle pubblicazioni doppie e una selezione secondo i criteri descritti in appendice, sulla base del titolo e degli abstract, 10 RS sono state selezionate per l'inclusione e reperite in full text, di queste 6 sono state incluse e 4 escluse. Aggiungendo a queste le RS già incluse nelle LG sopracitate, il totale delle revisioni incluse è di 13⁸⁻²⁰ e quello delle escluse di 4²¹⁻⁶⁸. Per procedere all'estrazione ed alla sintesi dei dati, sono stati reperiti in full text anche i 7 studi inclusi nelle LG della Regione Emilia Romagna.

I risultati vengono presentati separatamente per le due classi di farmaci incretino-mimetici DPP-4I e GLP-1A prima rispetto all'efficacia e poi alla sicurezza. Per ogni singolo esito vengono sintetizzati i risultati dei principali confronti, nelle tabelle vengono invece riportati tutti i confronti (con numero di studi e di pazienti considerati nelle sintesi statistiche) e relativi risultati.

Efficacia

ESITO: Variazione dei livelli di HbA1c

Nel confronto tra DPP-4I verso metformina, tutte e quattro le meta-analisi disponibili riportano risultati in favore della metformina. Se poi si considera il trattamento associato DPP-4I + metformina verso metformina da sola, le due meta-analisi disponibili sono entrambe in favore del trattamento associato.

Nel confronto tra DPP-4I verso sulfanilurea, le due meta-analisi disponibili danno risultati contrastanti, una non evidenzia differenze statisticamente significative tra i due farmaci, mentre nell'altra il risultato della network meta-analisi è in favore della sulfanilurea.

Infine nel confronto tra DPP-4I associati a metformina verso DPP-4I associati a sulfanilurea, la meta-analisi disponibile riporta risultati in favore dell'associazione con la metformina.

Per quanto attiene ai GLP-1A nel confronto con la metformina, la meta-analisi disponibile riporta un risultato statisticamente significativo in favore della metformina. Nel confronto GLP-1A + Metformina + Sulfanilurea verso placebo + Metformina + Sulfanilurea, il risultato è in favore dell'associazione che includeva i GLP-1A.

Una network meta analisi che confrontava i GLP-1A verso sulfanilurea riporta un risultato in favore dei GLP-1A.

Tabella 2. Variazione dei livelli di HbA1c

Autore, anno di pubblicazione	Farmaci confrontati	n° studi (n° pazienti)	Risultati* (95% CI)	Conclusioni
Confronti per i DPP-4i				
CADTH 2010	1. Metformina verso DPP-4i	6 (2376)	WMD = -0.78 (da -0.96 a -0.60)	In favore della Metformina
	2. Sulfanilurea verso DPP-4i	2 (3961)	WMD = -0.05 (da -0.05 a 0.14)	Nessuna differenza
	3. Tiazolidinedione verso DPP-4i	2 (3166)	WMD = -0.1 (da -0.16 a -0.04)	In favore del Tiazolidinedione
Bennett 2011	1. Metformina verso DPP-4i (Sitagliptina)	3 (NR)	WMD = -0.37 (da -0.5 a -0.20)	In favore della Metformina
	2. Metformina verso Metformina + DPP-4i (Sitagliptina)	6 (NR)	WMD = 0.7 (da 0.6 a 0.8)	In favore del trattamento associato
Wu 2013	1. DPP-4i verso Metformina	7 (3228)	WMD = 0.28 (da 0.17 a 0.40)	In favore della Metformina
	2. DPP-4i + Metformina verso Metformina	5 (2814)	WMD = -0.49 (da -0.57 a -0.40)	In favore del trattamento associato
Poolsup 2012	Tiazolidinedione verso DPP-4i	2 (753)	WMD = -0.03 (da -0.16 a 0.10)	Nessuna differenza
Karagiannis 2012	1. DPP-4i verso Metformina	7 (3237)	WMD = 0.20 (da 0.08 a 0.32)	In favore della Metformina
	2. DPP-4i + Metformina verso Sulfanilurea + Metformina	6 (6801)	WMD = 0.07 (da 0.03 a 0.11)	In favore di Sulfanilurea + Metformina
	3. DPP-4i + Metformina verso Pioglitazone + Metformina	3 (1021)	WMD = 0.09 (da -0.07 a 0.24)	Nessuna differenza
Liu 2012	1. DPP-4i verso Sulfanilurea	Network meta-analysis	WMD = 0.12 (da 0.03 a 0.23)	In favore della Sulfanilurea
	2. DPP-4i verso Glinidi		WMD = 0.01 (da -0.26 a 0.31)	Nessuna differenza
	3. DPP-4i verso Tiazolidinedione		WMD = 0.12 (da -0.03 a 0.28)	Nessuna differenza
	4. DPP-4i verso inibitori dell'alfaglucosidasi		WMD = -0.03 (da -0.29 a 0.22)	Nessuna differenza
	5. Insulina basale verso DPP-4i		WMD = -0.19 (da -0.51 a 0.13)	Nessuna differenza
	6. Insulina bifasica verso DPP-4i		WMD = -0.38 (da -0.76 a 0.00)	Nessuna differenza
Singh-Franco 2012	DPP-4i (Linagliptina) + altri farmaci (Metformina/Sulfanilurea/ Pioglitazone) verso altri farmaci (Placebo/Metformina/Sulfanilurea/Pioglitazone)	9 RCT (3512)	WMD = -0.63 (da -0.71 a -0.55)	In favore trattamento associato DPP-4i (Linagliptina) + altri farmaci
Confronti per i GLP-1A				
CADTH 2010	1. Metformina verso GLP-1A	4 (973)	WMD = -0.75 (da -0.96 a -0.53)	In favore della Metformina
	2. GLP-1A verso Insulina basale	2 (107)	WMD = 0.01 (da -0.25 a 0.28)	Nessuna differenza
Wang 2011	1. GLP-1A (Exenatide) verso Insulina	6 (1816)	SMD = -0.12 (da -0.30 a 0.06)	Nessuna differenza
	2. GLP-1A verso Insulina glargine	6 (1981)	SMD = -0.08 (da -0.19 a 0.03)	Nessuna differenza
	3. GLP-1A verso Insulina	6 (2267)	SMD = -0.19 (da -0.34 a 0.03)	Nessuna differenza
Pinelli 2011	1. GLP-1A verso GLP-1A (dosaggi diversi di Exenatide)	5 (NR)	WMD = -0.47 (da -0.69 a -0.25)	In favore di GLP1A
	2. GLP-1A verso DPP-4i (Sitagliptina)	5 (NR)	WMD = -0.60 (da -0.75 a -0.45)	In favore di GLP-1A
McIntosh 2012	GLP-1A + Metformina + Sulfanilurea verso placebo + Metformina + Sulfanilurea	2 (1324)	WMD = -0.96 (da -1.14 a -0.89)	In favore di GLP-1A + Metformina + Sulfanilurea

segue

Tabella 2 (continua)

Autore, anno di pubblicazione	Farmaci confrontati	n° studi (n° pazienti)	Risultati* (95% CI)	Conclusioni
Confronti per i GLP-1A				
Shyangdan 2011	GLP-1A (Liraglutide 1.2 mg verso 1.8 mg)	4 (1739)	WMD= 0.10 (da -0.03 a 0.23)	Nessuna differenza
Pinelli 2011	GLP-1A (Exenatide) verso DPP-4I (Sitagliptina)	5 (1777)	WMD= -0.60 (da -0.75 a -0.45)	In favore di GLP-1A
Liu 2012	1.GLP-1A versoSulfanilurea	Network meta-analysis	WMD=-0.20 (da -0.34 a -0.04)	In favore di GLP-1A
	2.GLP-1A versoGlinidi		WMD=-0.31 (da -0.61 a -0.02)	In favore di GLP-1A
	3.GLP-1A versoTiazolidinedione		WMD=-0.20 (da -0.38 -0.00)	In favore di GLP-1A
	4.GLP-1A versoinibitori dell'α-glucosidasi		WMD=-0.36 (da -0.64 -0.07)	In favore di GLP-1A
	5.GLP-1A verso DPP-4I		WMD=-0.32 (da -0.47 -0.17)	In favore di GLP-1A
	6.Insulina basale verso GLP-1A		WMD= 0.13 (da -0.16 a 0.42)	Nessuna differenza
	7.Insulina bifasica verso GLP-1A		WMD=-0.06 (da -0.44 a 0.33)	Nessuna differenza
Incretino-mimetici verso altri farmaci				
Wang 2011	Incretino-mimetici (DPP-4I+ GLP-1A) verso altri farmaci	8 (2730)	SMD=-0.14 (da -0.27 a -0.02)	In favore degli incretino-mimetici

*95% CI=intervallo di confidenza al 95%; NR= dati non riportati; SMD=standardized meandifference; WMD=weighted meandifference

Glicemia a digiuno

Tre revisioni riportano dati relativi a questo esito, nei confronti diretti tra DPP-4I e metformina o tiazolidinedione, i risultati di due singole meta-analisi sono sfavorevoli ai DPP-4I, altre due meta-analisi mostrano risultati favorevoli ai trattamenti associati che includano anche i DPP-4I.

Tabella 3. Valori della glicemia a digiuno

autore, anno di pubblicazione	Farmaci confrontati	Numero studi (n° pazienti)	Risultati (95% CI)	Conclusioni
Confronti per i DPP-4I				
Singh-Franco 2012	DPP-4I (Linagliptina)+ altri farmaci (Metformina/Sulfanilurea/ Pioglitazone/placebo) verso altri farmaci	8 studi (n=3150)	WMD= -1.01 (da -1.32 a -0.70)	A favore dei DPP-4I (Linagliptina) + altri farmaci
Poolsup 2012	Tiazolidinedione verso DPP-4I	2 studi (n=754)	WMD= -11.61 (da -17.82 a -5.39)	A favore di Tiazolidinedione
Wu et 2013	1. DPP-4I verso Metformina	7 RCT (N=3181)	MD= 0.81 (da 0.60 a 1.02)	A favore di metformina
	2. DPP-4I + Metformina verso Metformina	5 RCT (N=2648)	MD= -0.80 (da -0.87 a -0.74)	A favore di DPP-4I + Metformina

95% CI=intervallo di confidenza al 95%; NR= dati non riportati; MD= meandifference; WMD=weighted meandifference

Peso corporeo

Un aspetto che diversifica nettamente gli incretino-mimetici dagli altri ipoglicemizzanti (tranne la metformina) è l'effetto sul peso che è neutro o lievemente favorevole nel caso degli inibitori del DPP-4I e favorevole nel caso degli analoghi. Poiché l'obesità è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, gli effetti positivi sul peso corporeo degli incretino-mimetici sono oggetto di attenta considerazione.

Il meccanismo con cui queste molecole riducono il peso corporeo è complesso⁶⁶, (Waugh2010) ma numerosi studi hanno evidenziato un rapporto non significativo tra durata ed intensità della nausea e calo ponderale solo nel caso di soggetti che presentano una nausea severa (circa il 4-5% dei trattati)^{69,70}.

Un ruolo importante viene svolto sicuramente dal rallentamento dello svuotamento gastrico, particolarmente evidente con gli analoghi e dal conseguente senso di sazietà. Meno dimostrato un possibile ruolo diretto sui centri della sazietà a livello centrale, caratteristica peraltro posseduta dal GLP-1A⁷¹.

Esaminando le RS che hanno cumulato i dati dei singoli studi si nota che alcune classi di farmaci antidiabete producono un maggiore aumento del peso, in particolare insulina, sulfaniluree e glitazoni. Gli intervalli di confidenza delle stime di confronto diretto sono tuttavia ampi e non consentono di stabilire con precisione se tra questi farmaci vi siano differenze in termini di incremento ponderale. I DPP-4I mostrano di avere un effetto neutro mentre i GLP-1A hanno un effetto o positivo sul peso corporeo. La riduzione media del peso ottenuta con i GLP-1A va da circa -2,5 Kg (confronti diretti) a -3,8 Kg.

Tabella 4. Variazioni del peso corporeo

autore, anno di pubblicazione	Farmaci confrontati	Numero studi (n° pazienti)	Risultati (95% CI)	Conclusioni
Confronti per i DPP-4I				
CADTH 2010	1. Metformina verso DPP-4I	3 (923)	WMD= 0.70 (da 0.20 a 1.21)	In favore di DPP-4I
	2. Sulfanilurea verso DPP-4I	2 (3961)	WMD= -2.11 (-2.81 a -1.42)	In favore della Sulfanilurea
	3. Tiazolidinedione verso DPP-4I	3 (3421)	WMD= -1.72 (da -2.59 a 0.84)	Nessuna differenza
Bennett et al. 2011	1. Metformina verso DPP-4I (Sitagliptina, Saxagliptina)	3 (NR)	WMD= -1.4 (da -1.8 a -1.0)	In favore di Metformina
	2. Metformina verso Metformina+ DPP-4I (Sitagliptina, Saxagliptina)	3 (NR)	WMD= -0.2 (da -0.7 a 0.2)	Nessuna differenza
Karagiannis et al. 2012	1. DPP-4I verso Metformina	5 (2306)	WMD= 1.50 (da 0.90 a 2.11)	In favore della Metformina
	2. DPP-4I + Metformina verso Sulfanilurea + Metformina	4 (5349)	WMD= -1.92 (da -2.34 a -1.49)	In favore di DPP-4I + Metformina
	3. DPP-4I + Metformina verso Pioglitazone + Metformina	2 (901)	WMD= -2.96 (da -4.13 a -1.78)	In favore di DPP-4I + Metformina
	4. DPP-4I + Metformina verso GLP-1A + Metformina	2 (766)	WMD= 1.56 (da 0.94 a 2.18)	In favore del GLP-1A + Metformina
Wu et al. 2013	1. DPP-4I verso Metformina	5 (2055)	WMD= 1.51 (da 0.89 a 1.13)	In favore di Metformina
	2. DPP-4I + Metformina verso Metformina	4 (2648)	WMD= 0.44 (da 0.22 a 0.67)	In favore di Metformina

segue

Tabella 4 (continua)

autore, anno di pubblicazione	Farmaci confrontati	Numero studi (n° pazienti)	Risultati (95% CI)	Conclusioni
Confronti per i DPP-4I				
Liu et al. 2012	1. DPP-4I verso Sulfanilurea	Network meta-analysis	WMD= -1.93 (da -2.35 a -1.53)	In favore di DPP-4I
	2. DPP-4I verso Glinidi		WMD= -1.16 (da -2.07 a -0.30)	In favore di DPP-4I
	3. DPP-4I verso Tiazolidinedione		WMD= -2.23 (da -2.81 a -1.66)	In favore di DPP-4I
	4. DPP-4I verso inibitori dell'α-glucosidasi		WMD=1.24 (da 0.29 a 2.19)	Nessuna differenza
	5. Insulina basale verso DPP-4I		WMD= 1.15 (da -0.03 a 2.34)	Nessuna differenza
	6. Insulina bifasica verso DPP-4I		WMD=3.17 (da 1.82 a 4.52)	Nessuna differenza
Singh-Franco et al. 2012	1. DPP-4I (Linagliptina) + altri farmaci (Metformina/ Sulfanilurea/ Pioglitazone +placebo) verso altri farmaci	5 studi (2531)	WMD=0.36 (da 0.10 a 0.62)	A favore di linagliptin
Confronti per i GLP-1A				
Bennett et al. 2011	1. GLP-1A verso Sulfanilurea	3 (NR)	WMD= 2.5 (da 1.15 a 3.82)	In favore di GLP1A
CADTH 2010	1. Metformina verso GLP-1A	2 (298)	WMD= -1.58 (da -3.53 a 0.37)	Nessuna differenza
	2. Insulina basale verso GLP-1A	2 (107)	WMD= 3.51 (da 1.79 a 5.24)	In favore di GLP-1A
McIntosh et al. 2012	GLP-1A + Metformina + Sulfanilurea verso placebo + Metformina + Sulfanilurea	2 (1324)	WMD= -0.88 (da -1.29 a -0.47)	In favore di GLP-1A + Metformina + Sulfanilurea
Wang et al. 2011	1. GLP-1A (Exenatide) verso Insulina	6 (1760)	WMD= -4.65 (da -5.78 a -3.52)	In favore di GLP-1A (Exenatide)
	2. GLP-1A (Exenatide) verso Insulina bifasica	2 (749)	WMD= -5.51 (da -6.01 a -5.01)	In favore di GLP-1A (Exenatide)
	3. GLP-1A verso Insulina glargine	6 (1929)	WMD= -3.95 (da -4.83 a -3.07)	In favore di GLP-1A (Exenatide)
	4. Incretino-mimetici verso altri farmaci	8 (2678)	WMD= -4.40 (da -5.23 a -3.56)	In favore di GLP-1A
Liu et al. 2012	1. GLP-1 verso Sulfanilurea	Network meta-analysis	WMD= -3.81 (da -4.44 a -3.24)	In favore di GLP-1A
	2. GLP-1 verso Glinidi		WMD= -3.06 (da -4.08 a -2.11)	In favore di GLP-1A
	3. GLP-1 verso Tiazolidinedione		WMD= -4.12 (da -4.84 a -3.44)	In favore di GLP-1A
	4. GLP-1 verso inibitori dell'α-glucosidasi		WMD= -0.65 (da -1.72 a 0.39)	Nessuna differenza
	5. GLP-1 verso DPP-4I		WMD= -1.89 (da -2.46 a -1.35)	In favore di GLP-1A
	6. Insulina basale verso GLP-1A		WMD= 3.04 (da 1.97 a 4.15)	Nessuna differenza
	7. Insulina bifasica verso GLP-1A		WMD= 5.06 (da 3.74 a 6.41)	Nessuna differenza

95% CI=intervallo di confidenza al 95%; NR= dati non riportati; WMD=weighted mean difference

Complicanze CV (Mortalità totale e cardiovascolare, IMA, Ictus, scompenso cardiaco)

Nessun singolo studio o metanalisi di studi ha mostrato differenze significative in termini di mortalità totale o cardiovascolare per nessuna delle classi di farmaci antidiabetici.

Una meta-analisi⁴⁴ che ha cumulato i risultati di 43 RCT sui DPP-4I suggerisce che l'uso di questi farmaci è associato a un rischio significativamente minore di eventi avversi cardiovascolari maggiori rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti, tuttavia gli autori invitano a interpretare con cautela questi risultati, in quanto nessuno degli studi inclusi nella metanalisi possedeva gli eventi cardiovascolari come esito primario, e la loro durata media era troppo breve per consentire di trarre conclusioni sulla reale sicurezza cardiovascolare dei DPP-4I. Inoltre se si considerano i risultati dei singoli studi inclusi in questa meta-analisi, essi non raggiungono mai la significatività statistica.

Tabella 5. Complicanze CV (Mortalità totale e cardiovascolare, IMA, Ictus, scompenso cardiaco)

autore, anno di pubblicazione (tipo di complicanza)	Farmaci confrontati	Numero studi (n° pazienti)	Risultati (95% CI)	Conclusioni
Confronti per i DPP-4I				
CADTH 2010 (Mortalità per tutte le cause)	1. DPP-4I verso placebo	3 (1117)	OR= 0.22 (da 0.02 a 2.16)	Nessuna differenza
	2. DPP-4I verso Sulfanilurea	2 (3924)	OR= 0.59 (da 0.14 a 2.50)	Nessuna differenza
CADTH 2010 (Eventi avversi gravi)	1. DPP-4I verso placebo	6 (2372)	OR= 1.07 (da 0.65 a 1.75)	Nessuna differenza
	2. DPP-4I verso Sulfanilurea	2 (3961)	OR= 0.83 (da 0.60 a 1.16)	Nessuna differenza
	3. Tiazolidinedione verso DPP-4I	3 (3383)	OR= 1.71 (da 1.06 a 2.77)	Nessuna differenza
Monami 2011b (Eventi cardiovascolari maggiori)	DPP-4I verso altri diabetici orali	43 (NR)	OR= 0.68 (da 0.52 a 0.89)	In favore di DPP-4I
Karagiannis 2012 (Mortalità per tutte le cause)	1. DPP-4I verso Metformina	8 (3786)	RR= 0.65 (da 0.21 a 1.99)	Nessuna differenza
	2. DPP-4I verso Sulfanilurea	7 (8002)	RR= 0.79 (da 0.38 a 1.62)	Nessuna differenza
	3. DPP-4I verso Pioglitazone	2 (906)	RR= 2.98 (da 0.12 a 72.67)	Nessuna differenza
	4. DPP-4I verso GLP-1A	3 (766)	RR= 2.30 (da 0.34 a 15.59)	Nessuna differenza
Wu 2013 (Complicanze cardiovascolari)	1. DPP-4I verso Metformina	6 (3948)	RR= 0.36 (da 0.15 a 0.85)	In favore dei DPP-4I
	2. DPP-4I + Metformina verso Metformina	5 (4402)	RR= 0.54 (da 0.25 a 1.19)	Nessuna differenza
Confronti per i GLP-1A				
Monami 2011a (Eventi cardiovascolari gravi fatali e non fatali)	GLP-1A verso Insulina o altri diabetici orali	11 studi (NR)	OR= 1.05 (da 0.63 a 1.75)	Nessuna differenza

95% CI=intervallo di confidenza al 95%; OR=odds ratio; RR=rischio relativo

Complicanze micro vascolari(retinopatia, nefropatia)

Una metanalisi¹⁰ mostra come l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari sia significativamente inferiore tra le persone affette da DM2 trattate con DPP-4I rispetto a chi assume pioglitazone e paragonabile a quella associata all'uso di altri farmaci per il diabete.

Amputazioni

I dati disponibili non consentono di trarre alcuna conclusione sulla efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti nel ridurre la frequenza delle amputazioni, in quanto non vi sono studi clinici potenziati per rilevare differenze su questo esito. Dalle RS disponibili non è possibile trarre conclusioni nemmeno sull'impatto a lungo termine delle terapie con diverse classi di ipoglicemizzanti sulla frequenza di complicanze microvascolari.

Sicurezza

Ipoglicemia

Il rischio più comunemente associato alla terapia con farmaci ipoglicemizzanti è rappresentato dalla ipoglicemia.

Negli studi clinici gli episodi ipoglicemici vengono in linea di massima distinti in "gravi" e "lievi", a seconda che le manifestazioni associate al calo della glicemia richiedano o meno l'intervento di terzi per assistere la persona con diabete. La definizione di ipoglicemia è tuttavia molto variabile tra i diversi studi, e complessivamente la qualità metodologica degli studi da cui è possibile estrapolare i dati relativi agli episodi di ipoglicemia è bassa, sia a causa di difetti nel disegno e nella conduzione degli studi, sia a causa della eterogeneità nella classificazione degli episodi ipoglicemici tra i vari studi.

Considerando le ipoglicemie totali, indipendentemente dalla gravità, la distribuzione della frequenza di episodi ipoglicemici non è omogenea tra le diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti; essi sono infatti più frequenti tra le persone affette da DM2 trattate con insulina, glinidi e sulfaniluree, e meno frequenti tra i soggetti con DM2 trattati con inibitori della alfa-glucosidasi, glitazoni, DPP-4I e soprattutto GLP-1A.

Considerando invece solo le ipoglicemie gravi, esse risultano eventi molto rari (circa il 2% di tutti gli episodi ipoglicemici), e in molti studi (44 bracci di trattamento su 50 considerati in una RS⁹) il numero degli eventi è risultato essere pari a zero in almeno uno dei bracci di trattamento. Questo impedisce di ottenere stime precise e attendibili e la qualità dei dati in nostro possesso si abbassa ulteriormente, soprattutto se consideriamo solo gli studi testa-a-testa, cioè con un trattamento attivo in entrambi i bracci in aggiunta alla metformina⁸.

La rarità degli eventi gravi potrebbe anche dipendere dalle limitazioni degli studi (troppo brevi, troppo poco numerosi). Ciò impedisce di stimare se la differenza osservata tra diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti relativamente alle ipoglicemie totali si mantenga anche relativamente alle ipoglicemie gravi.

In un'altra RS¹⁰, episodi ipoglicemici gravi sono stati registrati per 6 pazienti su 6615 trattati con DPP-4I, in 51 pazienti su 3873 trattati con sulfaniluree, in 1 paziente su 381 trattati con GLP-1A ed in nessun paziente tra i 445 trattati con pioglitazone.

Tabella 6. Ipoglicemia

autore, anno di pubblicazione	Farmaci confrontati	N studi (n pazienti)	Risultati (95% CI)	Conclusioni
Confronti per i DPP-4I				
CADTH 2010	1. Metformina verso DPP-4I	7 (2428)	OR 1.07 (da 0.59 a 1.93)	Nessuna differenza
	2. Sulfanilurea verso DPP-4I	2 (3961)	OR 0.10 (da 0.07 a 0.13)	In favore della Sulfanilurea
	3. Tiazolidinedione verso DPP-4I	3 (3383)	OR 1.79 (da 0.62 a 5.14)	Nessuna differenza
Wu 2013	1. DPP-4I verso Metformina	7 (4381)	RR= 0.44 (da 0.27 a 0.72)	In favore dei DPP-4I
	2. DPP-4I + Metformina verso Metformina	5 (4404)	RR=1.04 (da 0.72 a 1.50)	Nessuna differenza
Liu 2012	1. DPP-4I verso Sulfanilurea	Network meta-analysis	OR= 0.13 (da 0.08 a 0.21)	In favore dei DPP-4I
	2. DPP-4I verso Glinidi		OR= 0.11 (da 0.03 a 0.32)	In favore dei DPP-4I
	3. DPP-4I verso Tiazolidinedione		OR= 2.50 (da 0.93 a 7.43)	Nessuna differenza
	4. DPP-4I verso inibitori dell' α -glucosidasi		OR= 2.85 (da 0.17 a 163.1)	Nessuna differenza
	5. Insulina basale verso DPP-4I		OR= 4.22 (da 1.24 a 14.87)	In favore dei DPP-4I
	6. Insulina bifasica verso DPP-4I		OR= 15.67 (da 4.45 a 55.92)	In favore dei DPP-4I
Singh-Franco 2012	DPP-4I (linagliptina) + altri farmaci (metformina/ Sulfanilurea / pioglitazone+placebo) verso altri farmaci	3 studi (2258)	RR=0.62 (da 0.13 a 2.92)	In favore dei DPP-4I
Confronti per i GLP-1A				
CADTH 2010	GLP-1A verso Insulina basale	2 (107)	R 4.58 (da 1.40 a 15.03)	In favore di GLP-1A
Shyangdan 2011	1. GLP-1A (Liraglutide) 1.2 mg verso Sulfanilurea	2	RR= 0.06 (da 0.00 a 1.72)	Nessuna differenza
	2. GLP-1A (Liraglutide) 1.8 mg verso Sulfanilurea	2	RR= 0.13 (da 0.07 a 0.25)	In favore di GLP-1A (Liraglutide)
Wang 2011	GLP-1A verso Insulina	6	OR= 0.45 (0.27, 0.76)	
Liu et al. 2012	1. GLP-1 verso Sulfanilurea	Network meta-analysis	OR= 0.10 (da 0.05 a 0.21)	In favore di GLP-1A
	2. GLP-1 verso Glinidi		OR= 0.09 (da 0.02 a 0.29)	In favore di GLP-1A
	3. GLP-1 verso Tiazolidinedione		OR= 2.03 (da 0.66 a 6.51)	Nessuna differenza
	4. GLP-1 verso inibitori dell' α -glucosidasi		OR= 2.32 (da 0.13 a 132.7)	Nessuna differenza
	5. GLP-1 verso DPP-4I		OR= 0.81 (da 0.38 a 1.63)	Nessuna differenza
	6. Insulina basale verso GLP-1		OR=5.20 (da 1.77 a 16.45)	In favore di GLP-1A
	7. Insulina bifasica verso GLP-1		OR=19.36 (da 5.73 a 68.648)	In favore di GLP-1A

95% CI=intervallo di confidenza al 95%; OR=odds ratio; RR=rischio relativo

Pancreatite e tumori pancreatici

Il rischio di pancreatite acuta associato all'uso di DPP-4i è stato ripetutamente suggerito da diversi studi osservazionali, anche se revisioni retrospettive di ampie casistiche non hanno confermato con certezza questo sospetto. Va innanzitutto ricordato che nelle persone con DM2 – indipendentemente dal tipo di trattamento – il rischio di sviluppare una pancreatite è valutato fino a tre volte superiore rispetto ai non diabetici⁷².

Nei monitoraggi AIFA^{7,74} i casi di pancreatite acuta segnalati sono stati complessivamente 10 su oltre 80.000 piani terapeutici, sei dei quali in corso di trattamento con **exenatide** (su oltre 21.000 piani terapeutici). E' possibile che la sintomatologia gastrointestinale frequentemente osservata in corso di trattamento con exenatide possa condurre ad un aumento del numero delle diagnosi di casi che sarebbero rimasti subclinici (bias di identificazione).

Uno studio osservazionale di coorte condotto negli USA, con oltre 25 mila individui che avevano ricevuto exenatide nel periodo 2005-2007, confrontati con oltre 230.000 diabetici in trattamento con altri ipoglicemizzanti orali, ha escluso una associazione tra uso di exenatide e insorgenza di pancreatite acuta, malgrado le persone con DM2 della coorte in trattamento con exenatide fossero prevalentemente obese ed assumessero più farmaci per il trattamento del diabete⁷⁵.

Una analisi del database FDA sugli eventi avversi segnalati post-marketing tra il 2004 e il 2009, limitato ad alcune specifiche condizioni morbose, ha mostrato come la terapia con **exenatide** (OR = 10.68, 95% CI 7.75-15.1) e con **sitagliptin** (OR = 6.74; 4.61-10.0) si associasse ad un rischio di pancreatite acuta molte volte superiore rispetto ad altre terapie⁷⁶. La stessa analisi suggeriva una associazione statisticamente significativa tra uso di exenatide (OR = 2.7) e sitagliptin (OR = 2.7) e cancro del pancreas e tra exenatide e cancro della tiroide (OR = 4.73). Una nuova analisi dello stesso database condotta su tutti gli eventi e tutti i farmaci prescritti alle persone con diabete ha messo in luce come l'aumento delle segnalazioni di pancreatite e tumori del pancreas con exenatide e sitagliptin fosse in gran parte effetto di un notoriety bias generato dagli alert del FDA, pur concludendo che il problema merita ancora attenzione⁷⁷.

Una meta-analisi basata su 38 studi clinici (oltre 14.000 persone con DM2) focalizzata sulla sicurezza del DPP-4i **vildagliptin** rispetto ad altri farmaci per il DM2 ha mostrato come la terapia con vildagliptin non fosse associata ad un aumentato rischio di pancreatite rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti orali⁷⁸. Va tuttavia ricordato che tutti gli autori dello studio sono dipendenti della ditta farmaceutica che produce il vildagliptin, e che i criteri di reclutamento e selezione degli studi inclusi nella meta-analisi non vengono spiegati.

Nel caso di **liraglutide**, il rischio di pancreatite, negli studi registrativi, sebbene basso in termini assoluti, è risultato superiore rispetto ai farmaci di confronto⁷⁹.

Non vi sono dati da studi clinici che confermino il sospetto di un aumento di tumori pancreatici.

Tumori della tiroide

Di scarsa rilevanza – vista la rarità nelle casistiche disponibili – ma da considerare al momento della prescrizione, il rischio di patologie tiroidee a carico delle cellule C con **liraglutide**, in parte derivato da studi nell'animale da esperimento. Nessun monitoraggio della calcitonina, marker di possibile sviluppo di neoplasie midollari della tiroide⁸⁰, è stato richiesto dagli enti regolatori. L'associazione riscontrata nello studio di Elashoff⁷⁶ sul database degli eventi avversi FDA tra exenatide (non sitagliptin) e tumori tiroidei (di natura non specificata) non ha trovato seguito in alcuno studio clinico osservazionale.

Altri effetti avversi

Globalmente gli eventi avversi segnalati con i DPP-4I sono di breve durata e non significativamente superiori a quelli dei rispettivi bracci di controllo⁵⁷, e quasi mai hanno richiesto la interruzione del trattamento.

Gli eventi riportati più frequentemente sono stati rinofaringite, cefalea (prevalentemente con vildagliptin) e, nel caso del saxagliptin, infezioni delle vie urinarie.

Nelle persone affette da rinosinusiti croniche sono stati rilevati ridotti livelli di DPP-4I nei tessuti nasali e la ulteriore riduzione dell'enzima causato dai DPP-4I potrebbe giustificare la grande frequenza di questo sintomo⁵⁷.

Gli effetti avversi gastrointestinali, poco frequenti con i DPP-4I, sono invece più comuni e di intensità maggiore con i GLP-1A. Il più frequentemente riportato è la nausea, di varia intensità e durata (fino a due mesi) che talora ha determinato l'interruzione della terapia^{69,70,81}.

Altri eventi avversi (riduzione del numero dei linfociti, comparsa di lesioni cutanee, effetto negativo sul sistema immunitario), sono stati descritti prevalentemente con l'uso di DPP-4I e sono verosimilmente la conseguenza della riduzione dei livelli circolanti di DPP-4I che prolunga la durata di azione di altre sostanze (neuropeptidi, GH-RH, chemokine ecc.) e riduce l'effetto di co-stimolazione delle cellule T.

Per quanto riguarda la possibilità di riduzione della immunità e riattivazione di infezioni pregresse, una recente revisione da parte dell'OMS mostra come il diabete comporta di per sé un rischio 3 volte superiore di sviluppare una tubercolosi ma non ha individuato gli incretino-mimetici tra le possibili cause⁸².

Nella metanalisi di Karagiannis¹⁰ nessuna differenza nell'incidenza degli eventi gastrointestinali è emersa nel confronto tra DPP-4I e sulfanilurea o pioglitazone. I DPP-4I non sono stati associati ad aumentato rischio di rinofaringite (1.06, 0.95 to 1.19; I²=0%), infezioni delle alte vie respiratorie (1.0, 0.83 to 1.22; I²=20%), o infezioni delle vie urinarie (0.86, 0.51 to 1.45; I²=64%) rispetto agli altri farmaci antidiabete utilizzati come confronto.

6. Conclusioni e Raccomandazioni

L'esame della letteratura scientifica disponibile mostra che i farmaci incretino-mimetici producono una riduzione della concentrazione di HbA1c sovrapponibile a quella di altri farmaci orali utilizzati nella cura del DM2, che il rischio di ipoglicemie associato al loro utilizzo è inferiore a quella di altre classi di farmaci, tra cui le sulfaniluree, i glitazoni e l'insulina, e che sul peso corporeo essi hanno un'azione neutra o positiva (i GLP-1Aa riducono il peso corporeo).

In considerazione dell'assenza di prove relative a molti esiti clinici, può essere considerato un esito di efficacia del trattamento l'azione dei farmaci ipoglicemizzanti sulla concentrazione plasmatica di HbA1c, la cui correlazione con esiti clinici rilevanti per la persona con DM2 (in particolare la sopravvivenza) sembra avere un andamento a "U": la correlazione tra aumento della mortalità cardiovascolare esiste sia per elevati livelli di HbA1c, sia per valori < a 7% (<53 mmol/mol), soprattutto in persone fragili, con lunga durata di malattia e ad elevato rischio cardiovascolare^{83,84}.

In sintesi, dati di letteratura, indicazioni di LG e pratica clinica diffusa, indicano che nelle persone con DM2 in cui la sola modifica degli stili di vita non sia più sufficiente a ottenere un adeguato controllo dei valori glicemici, il farmaco di prima scelta è la metformina.

Nel momento in cui la metformina non sia più sufficiente in monoterapia per garantire un adeguato controllo dei valori glicemici una sulfanilurea dovrebbe essere considerata come farmaco di seconda linea, in quanto questa classe di farmaci è stata oggetto per decenni di numerosi studi che ne hanno dimostrato un profilo beneficio-rischio positivo nella maggior parte delle persone con DM2.

La possibilità di episodi ipoglicemici associati alle sulfaniluree deve indurre un uso prudente di questa classe di farmaci nelle persone con DM2 che abbiano presentato in passato un episodio ipoglicemico grave o ripetuti episodi ipoglicemici lievi, oppure in persone con DM2 la cui attività professionale potrebbe esporre a rischi per sé o per gli altri in caso di ipoglicemia. In casi come questi può essere considerato in alternativa un farmaco incretino-mimetico.

I farmaci incretino-mimetici sono globalmente ben tollerati, tuttavia non va dimenticata la possibilità (per ora non confermata da studi con potenza statistica sufficiente) di eventi avversi potenzialmente fatali, come la pancreatite acuta⁸⁵. Le caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci incretino-mimetici ne consentono l'utilizzo anche in persone con DM2 e compromissione della funzionalità renale di entità tale da rendere controindicata la metformina. Il loro utilizzo in monoterapia dovrebbe essere limitato a questi casi.

Sulla base di quanto detto, sono stati individuati tre possibili scenari e relative raccomandazioni

Scenario 1

Opzioni terapeutiche nelle persone con DM2 in cui non si ottiene un adeguato controllo metabolico mediante la metformina

Raccomandazione 1

Nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 in terapia con metformina che necessitano di un secondo ipoglicemizzante, le sulfaniluree dovrebbero essere utilizzate nella maggior parte dei casi.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★ ★ ★ ★

☺ bilancio benefici/rischi favorevole

Nota: Una sulfanilurea dovrebbe essere considerata come prima scelta per l'associazione con la metformina, in quanto questa classe di farmaci è stata oggetto di uso nella pratica clinica per decenni e di numerosi studi clinici che ne hanno dimostrato un profilo beneficio-rischio positivo nella maggior parte delle persone con DM2.

Scenario 2

Ruolo in terapia dei farmaci incretino-mimetici rispetto ai trattamenti già esistenti (sulfaniluree, glitazoni, insuline)

Raccomandazione 2

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante l'associazione con una sulfanilurea presenta un bilancio benefici/rischi dubbio, sia gli inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) sia gli analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1A) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★ ★ ☆ ☆

⊕ bilancio benefici/rischi favorevole

Nota: La raccomandazione 2, si riferisce a situazioni in cui una persona con DM2, già in monoterapia con metformina, necessita dell'aggiunta di un secondo farmaco in quanto i valori glicemici non sono più controllabili con la sola metformina, tuttavia il medico ritiene che l'aggiunta di una sulfanilurea potrebbe comportare più rischi che benefici. La raccomandazione è particolarmente valida nella popolazione tra i 35 e 65 anni di età in quanto è quella più studiata nei trial clinici disponibili.

Raccomandazione 3

Nei pazienti già in trattamento con associazione metformina e sulfanilurea che presentano un bilancio benefici/rischi dubbio, o che hanno presentato eventi avversi alle sulfaniluree (stimabile in una proporzione non superiore al 5%), sia DPP4i, sia GLP-1a possono essere utilizzati in sostituzione alle sulfaniluree

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità molto bassa ★ ☆ ☆ ☆

⊕ bilancio benefici/rischi favorevole

Bibliografia

1. AMD-SID 2011 - Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. http://www.aemmedi.it/files/Lineegiuda_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf (accesso marzo 2014)
2. Epicentro - Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. <http://www.epicentro.iss.it/igea/> (accessomarto 2014)
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.
4. Nauck M. Therapeutic potential of glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1996;13(9 Suppl 5):S39-43
5. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *DigDis Sci* 1993;38(4):665-73
6. EMA. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid= (ultimo accesso: marzo 2014)
7. Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci per il Diabete Regione Emilia-Romagna. Nuovi Farmaci Incretino-mimetici per la cura del Diabete. Linee guida terapeutiche n. 5. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, aprile 2013. <http://www.saluter.it>
8. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27. AHRQ Publication No.11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/155/644/CER27_OralDiabetesMeds_20110623.pdf (accessomarto 2014)
9. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. CADTH Optimal Therapy Report. Second Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. Volume 4. Issue 2. August 2010. http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_SR_Report_final_e.pdf (accessomarto 2014)
10. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:1369-84
11. Liu SC, Tu YK, Chien MN & Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14:810-820
12. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Dolovich L, Houlden R. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Medicine* 2012;6(2):62-74
13. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res.* 2011; Article ID 215764, doi:10.1155/2011/2157642011:215764
14. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27 Suppl 3:57-64
15. Pinelli N, Hurren K. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):850-60
16. Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanukul W. Efficacy of Various Antidiabetic Agents as Add-On Treatments to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *ISRN Endocrinology* 2012; 2012:798146.
17. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.
18. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, and Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes ObesMetab.* 2012 Aug; 14(8):694-708.
19. Wang Y, Li L, Yang M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes ObesMetab* 2011;13(11):972-81
20. Wu D, Li L & Liu C. Efficacy and safety of dipeptidylpeptidase-4inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16:30-37.

21. Beaudet A1, Palmer JL, Timlin L, Wilson B, Bruhn D, Boye KS, Lloyd A. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ.* 2011;14(3):357-66
22. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD006165. DOI: 10.1002/14651858.CD006165.pub3.
23. Campbell RK. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S3-9. doi: 10.1331/JAPhA.2009.09077.
24. Cobble ME, Frederich R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *CardiovascDiabetol.* 2012 Jan 16;11:6. doi: 10.1186/1475-2840-11-6.
25. Cummins, E. (Ewen), Royle, Pamela, Shyangdan, Deepson S. and Waugh, Norman (2011) Evidence review : liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. Southampton: NIHR Health Technology Assessment programme. (Health Technology Assessment).
26. Davidson JA1, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *EndocrPract.* 2011 May-Jun;17(3):345-55. doi: 10.4158/EP10215.RA.
27. Doucet J1, Chacra A, Maheux P, Lu J, Harris S, Rosenstock J. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2011 Apr;27(4):863-9. doi: 10.1185/03007995.2011.554532. Epub 2011 Feb 17.
28. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014 Feb 27;370(9):794-7
29. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes ObesMetab.* 2011 Jul;13(7):594-603. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01380.x.
30. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes ObesMetab.* 2012 Mar;14(3):228-33. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01512.x. Epub 2011 Nov 3. Review.
31. Esposito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2011 Aug;27(8):1519-28. doi: 10.1185/03007995.2011.590127. Epub 2011 Jun 13
32. Fakhoury WK1, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology.* 2010;86(1):44-57.
33. Fasano CJ, Rowden AK, O'Malley GF, Aguilera E, Heard K. Quantitative insulin and C-peptide levels among ED patients with sulfonylurea-induced hypoglycemia-a prospective case series. *Am J Emerg Med.* 2010 Oct;28(8):952-5.
34. Fonseca V1, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes ObesMetab.* 2011 Sep;13(9):814-22.
35. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2010 May;122(3):16-27.
36. Gorter KJ, van de Laar FA, Janssen PG, Houweling ST, Rutten GE. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). *ClinEvid* (Online). 2012 Oct 11;2012. pii: 0609.
37. Huizinga MM, Rummie CL, Greevy RA, Liu X, Murff HJ, Hung AM et al. Glycemic and weight changes after persistent use of incident oral diabetes therapy: a Veterans Administration retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1108-12.
38. Johnson JT, Golden KL, Braceras R. An Update of Recent Trials with Vildagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J pharmacy Technology* 2002;25:235-43
39. Karyekar CS, Frederich R, Ravichandran S. Clinically relevant reductions in HbA1c without hypoglycaemia: results across four studies of saxagliptin. *Int J ClinPract.* 2013 Aug; 67(8):759-67.
40. Kanazu S, Horie Y, Narukawa M, Nonaka K, Taniguchi T, Arjona Ferreira JC et al. Predicting steady-state HbA1c responses to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes ObesMetab.* 2009 Aug;11(8):813-8.
41. Liu RM, Jia P, Tang Y. Glimepiride therapy for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2009; 9(10): 1094-1098.
42. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med.* 2011;5(1):e35-48
43. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2010 May;20(4):224-35. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.015.

44. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 May;27(4):362-72.
45. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jun;160(6):909-17.
46. Monte SV, Schentag JJ, Adelman MH, Paladino JA. Characterization of cardiovascular outcomes in a type 2 diabetes glucose supply and insulin demand model. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Mar 1;4(2):382-90.
47. National Horizon Scanning Centre 2008. Saxagliptin (BMS-477118) for type 2 diabetes mellitus. National Horizon Scanning Centre 2010. Linagliptin (Ondero) for diabetes mellitus, type 2 - monotherapy or add-on therapy
48. National Horizon Scanning Centre 2011. Liraglutide (Victoza) in combination with basal insulin for type 2 diabetes
49. National Horizon Scanning Centre 2011. Exenatide (Byetta) for type 2 diabetes mellitus – in combination with basal insulin
50. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art.No.: CD009361. DOI: 10.1002/14651858.CD009361.pub2.
51. Pinelli NR1, Cha R, Brown MB, Jaber LA. Addition of thiazolidinedione or exenatide to oral agents in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Nov;42(11):1541-51.
52. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1410-8.
53. Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, Foley JE, Banerji MA, Pi-Sunyer FX, Mills D, Dejager S. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naïve patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. *Diabetes ObesMetab*. 2008 Sep;10(10):931-8.
54. Ratner R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *CardiovascDiabetol*. 2011 Mar 16;10:22
55. Riche DM, East HE, Riche KD. Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2009 May;337(5):321-8.
56. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(4):753-68.
57. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006739. doi: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
58. Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Maltezos E et al. Combination Therapies of DPP4 Inhibitors and GLP1 Analogues with Insulin in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review. *CurrVascPharmacol*. 2014 Jan 31; 11(6):992-1000.
59. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *EndocrPract*. 2009 Sep-Oct;15(6):540-59. Erratum in: *EndocrPract*. 2009 Nov-Dec;15(7):768-70.
60. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J GeriatrPharmacother*. 2010 Oct;8(5):405-18. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003.
61. Schweizer A1, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes ObesMetab*. 2010 Jun;12(6):485-94.
62. Shyangdan D1, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, Sattar N, Fraser A, Waugh N. Insulin sensitisers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011 Nov;15(38):1-110. doi: 10.3310/hta15380.
63. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011 May;66(5):383-8. doi: 10.1136/thx.2010.152777.
64. St John A, Davis WA, Price CP, Davis TM. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications*. 2010 Mar-Apr;24(2):129-41. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.01.002.
65. Viljoen A1, Sinclair A. Safety and efficacy of rosiglitazone in the elderly diabetic patient. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):389-95.
66. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jul;14(36):1-248. doi: 10.3310/hta14360.

67. Yoon NM, Cavaghan MK, Brunelle RL, Roach P. Exenatide added to insulin therapy: a retrospective review of clinical practice over two years in an academic endocrinology outpatient setting. *ClinTher*. 2009 Jul;31(7):1511-23. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.07.021.
68. Xu L1, Man CD, Charbonnel B, Meninger G, Davies MJ, Williams-Herman D, Cobelli C, Stein PP. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach. *Diabetes ObesMetab*. 2008 Dec;10(12):1212-20. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00887.x.
69. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al.; LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily humanglucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes ObesMetab* 2009;11(12):1163-72
70. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(8):559-69
71. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696-705
72. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32(5):834-8
73. AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicazione agli operatori sanitari su gravi reazioni di ipersensibilità e di pancreatite acuta associate all'uso di saxagliptin (Onglyza) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc_onglyza.pdf (accesso marzo 2014)
74. AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretinomimetici e DPP-4 inibitori. <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf> (accesso marzo 2014)
75. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes ObesMetab* 2011;13(6):559-66
76. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141(1):150-6
77. Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, et al. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. (Oct 19, 2011 - <http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs00592-011-0340-7>) (accesso marzo 2014)
78. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparator on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes ObesMetab* 2010;12(6):495-509
79. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide—the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010;362(9):774-7
80. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):450-5
81. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(7):477-85
82. Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ* 2011;89(5):352-9
83. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375(9713):481-9
84. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD). *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59
85. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014 Feb 27;370(9):794-7

Appendice 1

Farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito tipo 2

(www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid= (ultimo accesso: marzo 2014))

Inibitori del DPP-4I		
Principio attivo	Indicazione d'uso registrata <i>In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN</i>	Formulazione
Sitagliptina	Sitagliptin è indicato per pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico: a) in monoterapia, in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza. b) in duplice terapia orale in associazione con: - metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia. - una sulfanilurea quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfanilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza. - un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR-gamma) (es., un Tiazolidinedione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR-gamma e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR-gamma da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia. c) in triplice terapia orale in associazione con: - una sulfanilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. - un agonista PPAR-gamma e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR-gamma e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. d) come terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina) quando dieta ed esercizio più un dosaggio stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.	28 compresse rivestite da 25 mg, 50 mg, 100 mg
Saxagliptina	Saxagliptin è indicato in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico: - in associazione con metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia; - in associazione con una sulfanilurea, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina; - in associazione con un Tiazolidinedione, quando il Tiazolidinedione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di Tiazolidinedione - <i>in associazione con insulina (con o senza metformina), quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia</i>	28 compresse rivestite da 5 mg
Vildagliptin	Vildagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2: a) <i>in monoterapia, in pazienti non adeguatamente controllati solo dalla dieta e dall'esercizio fisico e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.</i> b) in duplice terapia orale in associazione a: - metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia, - una sulfanilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza,	56 compresse da 50 mg

	- un Tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un Tiazolidinedione c) in triplice terapia orale in associazione a: una sulfanilurea e metformina quando la dieta e l'esercizio fisico associati alla duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo glicemico adeguato. d) Vildagliptin è indicato anche per l'uso in associazione con insulina (con o senza metformina) quando la dieta e l'esercizio fisico associati ad una dose stabile di insulina non forniscono un controllo glicemico adeguato.	
Linagliptin (non rimborsabile in Italia)	Linagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti: come monoterapia • nei pazienti inadeguatamente controllati solo con la dieta e l'esercizio fisico e per i quali la metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa dell'insufficienza renale. come terapia di associazione • in associazione con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a metformina in monoterapia, non forniscono un adeguato controllo della glicemia. • in associazione con una sulfanilurea e con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a una terapia di associazione di questi due medicinali, non forniscono un adeguato controllo della glicemia. • in associazione con insulina, con o senza metformina, quando tale regime in monoterapia, insieme a dieta ed esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo della glicemia.	28 compresse da 5 mg
Analoghi del GLP-1A		
Exenatide	Exenatide è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a: - metformina - sulfaniluree - Tiazolidinedione - metformina e una sulfanilurea - metformina e un Tiazolidinedione in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali. Exenatide è indicato anche come terapia aggiuntiva a insulina basale con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi agenti	1 penna per iniezione s.c. 5 mcg 1,2 ml 1 penna per iniezione s.c. 10 mcg 2,4 ml
Liraglutide	Liraglutide è indicato nel trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico, in combinazione con: metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia. metformina e una sulfanilurea o metformina e un Tiazolidinedione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.	2 penne per iniezione s.c. 3 ml 6 mg/ml

Appendice 2

Metodi

Abbiamo considerato come punto di partenza le Linee guida terapeutiche n.5 dell'Assessorato alla Sanità e alle Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna⁷ che ha effettuato una revisione della letteratura fino a novembre 2011. In una prima fase, per aggiornare il documento abbiamo replicato la strategia di ricerca aggiornandola a marzo 2014.

Sono stati consultate le seguenti banche dati bibliografiche (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, DARE) e i siti di agenzie produttrici di revisioni sistematiche e di rapporti di technologyassessment (NICE, HTA, AHRQ, CADTH).

Di seguito vengono riportate Strategie utilizzate per la ricerca:

Sulfaniluree:

Sulfonylurea Compounds/ OR (sulfonylurea* or tolbutamide or Orinase or glyconon or tolazamide or Tolinase or chlorpropamide or Diabinese or glymese or glipizide or Glucotrol or glyburide or glibenclamide or glybenclamide or Diabeta or Micronase or Glynase or genglybeoreuglucon or glimepiride or Amaryl or gliclazide or Diamicron or diaglyk or glibenese or minodiab or gengliclazide) AND ((adult or ketosis-resistant or matur* or late or noninsulin depend* or noninsulin depend* or slow or stable or type 2 or type II or lipoatrophic) AND diabet*) OR Diabetes Mellitus, Type 2/ OR (Mody or niddm or t2dm) OR diabetes mellitus/ Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Systematic Reviews, English, Italian, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+

years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Publication Date from 2009

Analoghi GLP-1A:

1. exp Glucagon-Like Peptides/
2. (glucagon like peptide* or GLP-1A).tw.
3. (exenatide or liraglutide or albiglutide or taspoglutide or lixisenatide).tw.
4. randomized controlled trial.pt.
5. random*.tw.
6. 1 or 3 or 2
7. 4 or 5
8. 6 and 7

Inibitori DPP-4I:

Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/ OR (Sitagliptin or januvia or Vildagliptin or galvusorgliptin or incretin agent* or Exenatide or byetta or Liraglutide or victoza) OR (dpp IV inhibitor*) OR (Dipeptidyl-Peptidase IV inhibitor*) OR DPP-4I inhibitors OR dipeptidyl peptidase-4inhibitors AND ((adult or ketosisresistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or slow or stable or type 2 or type II or lipoatrophic) AND diabet*) OR Diabetes Mellitus, Type 2/ OR (Mody or niddm or t2dm) OR diabetes mellitus/

Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Systematic Reviews, English, Italian, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Publication Date from 2008

La letteratura reperita è stata valutata e selezionata considerando solo:

1) revisioni sistematiche (RS)/metanalisi pubblicate da novembre 2011 a marzo 2014; (pubblicate successivamente agli studi inclusi nelle Linee guida terapeutiche n.5 dell'Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna⁷.

che Le RS dovevano soddisfare i seguenti criteri:

- Chiara descrizione dei criteri di selezione della letteratura e ricerca esaustiva delle evidenze attraverso l'uso di banche dati bibliografiche (almeno MEDLINE);
- confronti che considerassero i farmaci incretino-mimetici in "seconda linea", cioè in aggiunta a un primo farmaco utilizzato in monoterapia qualora non fosse più possibile ottenere un adeguato controllo dei valori glicemici;
- presenza di una stima quantitativa (metanalisi) che esprima una misura di associazione;
- studi in lingua italiana o inglese.

Gli esiti considerati sono stati scelti sulla base di quelli selezionati dal panel delle LG della regione Emilia Romagna⁷ e sono descritti di seguito:

In termini di **efficacia**: Variazione dei livelli di HbA1c; Glicemia a digiuno; Variazione del peso corporeo; Complicanze CV (Mortalità totale e cardiovascolare, IMA, Ictus, scompenso cardiaco); Complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia); Amputazioni; Controllo della glicemia a digiuno.

In termini di **sicurezza**: Frequenza di ipoglicemie gravi (che richiedono un intervento di terzi); Frequenza di ipoglicemie sintomatiche; aumento della incidenza di tumori (tiroide e pancreas); Aumento della incidenza di pancreatite acuta;

Dalla ricerca sono stati esclusi i documenti che si focalizzano sul ruolo dei farmaci incretino-mimetici in aggiunta a un regime terapeutico già comprendente due o più farmaci in associazione.

Le RS sono state selezionate sulla base di:

- anno di pubblicazione
- data dell'aggiornamento bibliografico
- presenza tra gli esiti considerati nella revisione di almeno uno di quelli considerati critici nelle Linee guida della regione Emilia Romagna

In caso di più RS sullo stesso argomento la selezione è stata fatta sulla base dell'aggiornamento bibliografico più recente.

Di seguito sono riportate le caratteristiche delle revisioni incluse e le informazioni relative alle revisioni escluse ed i motivi dell'esclusione.

Caratteristiche delle Revisioni sistematiche incluse

Referenza	Ricerca bibliografica	Disegno degli studi inclusi (n° pazienti)	Farmaci considerati	Esiti considerati
Bennett 2011	12/2010	140 RCT, 26 studi osservazionali (NR)	metformina Sulfaniluree; GLP-1A; DPP- 4; Insulina; Tiazolidinedione	mortalità per tutte le cause, mortalità e morbidità cardiovascolare, nefropatia, e neuropatia HbA1c, peso, lipidemia, epatopatie, pancreatite, SCC, acidosi lattica grave, ipoglicemia, cancro, gravi reazioni allergiche, fratture, colecistite
CADTH 2010	10/2009	49 RCT	metformina Sulfaniluree; GLP-1A; DPP- 4; Insulina; Tiazolidinedione	HbA1c, peso, ipoglicemia totali, gravi e notturne, BMI, eventi avversi gravi, Scompenso cardiaco cronico, cardiopatia ischemica, mortalità totale, edema maculare neuropatia, Arteriopatia obliterante cronica ostruttiva, ictus/TIA, QoL, soddisfazione paziente
Karagiannis 2012	3/2011	16 RCT (n=13381)	DPP-4I; Sulfaniluree; metformina	HbA1c, peso, ipoglicemia, mortalità per tutte le cause, altri eventi avversi
Liu 2012	12/2011	39 RCT (n=17860)	DPP-4I; metformina Sulfaniluree; GLP-1°; Insulina; Tiazolidinedione	HbA1c, peso, ipoglicemia
McIntosh 2012	10/2010	33 RCT (NR)	Metformina, Tiazolidinedione; DPP-4I; GLP-1; insulina	HbA1c, peso, ipoglicemie, QoL, eventi avversi, mortalità
Monami 2011a	10/2010	20 RCT (NR)	GLP-1; Tiazolidinedione; insulina; DPP-4I	Eventi cardiovascolari maggiori
Monami. 2011b	3/2011	53 RCT (n=33881)	DPP-4I; Metformina; Sulfaniluree; Tiazolidinedione;	Incidenza di cancro, pancreatite, mortalità totale, eventi cardiovascolari maggiori
Pinelli 2011	12/2010	5 RCT (n=1777)	Metformina; Sulfaniluree; GLP-1A; DPP-4I;	% di pazienti con HbA1C <7%, FPG, PPG, peso, lipidemia, valori pressori, ipoglicemia
Poolsup 2012	NR	8 RCT (n=2837)	DPP-4I; Tiazolidinedione;Sulfaniluree; insulina	HbA1c, FPG, FPI
Shyangdan 2011	2/2011	17 RCT (n=6899)	GLP-1; DPP-4I; Tiazolidinedione;Placebo; insulina; Sulfaniluree;	HbA1C, ipoglicemia, QoL, effetti avversi (Scompenso cardiaco cronico, pancreatite, edemi, disturbi gastroenterici), mortalità (totale, DM2 correlata, da cause cardiovascolari, da cause renali, da iper- o ipoglicemia), morbidità (retinopatia, nefropatia, cardiovascolari), pressione arteriosa, FPG, PPG, lipidemia, funzione beta-cellulare
Singh-Franco 2012	12/2011	9 RCT (n=4246)	Linagliptin; Metformina; Sulfaniluree; Pioglitazone	HbA1C, FPG, peso, eventi avversi
Wang 2011	12/2011	8 RCT (n=2782)	GLP-1A; Insulina	HbA1C, peso, FPG, PPG, ipoglicemia, altri eventi avversi
Wu 2014	12/2014	8 RCT (n=7778)	DPP-4I; Metformina;	HbA1c, FPG, eventi avversi (eventi cardiovascolari, ipoglicemia, eventi gastrointestinali)

NR= non riportato; RCT=studi randomizzati e controllati; FPG=glucosio plasmatico a digiuno; PPG=glucosio post-prandiale a 2 ore; FPI=insulina a digiuno

Revisioni sistematiche escluse e motivo dell'esclusione

Autore, anno	Motivo di esclusione
Beaudet 2011	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
Brophy 2011	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
Campbell 2009	Revisione non sistematica
Cobble 2012	Revisione non sistematica
Cummins 2010	Revisione non sistematica
Davidson 2011	Revisione non sistematica
Doucet 2011	Revisione non sistematica
Egan 2014	Tipo di studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
Esposito 2011a	RS sostituita da Bennett 2011
Esposito 2011b	RS sostituita da Bennett 2011
Esposito Diab 2011c	Non ci sono sintesi cumulative dei risultati
Fakhoury 2010	Revisione non sistematica
Fasano 2010	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
Fonseca 2011	Revisione non sistematica
Frederich R 2010	Revisione non sistematica
Gorter 2012	Non ci sono sintesi cumulative dei risultati
Huizinga 2010	Revisione non sistematica
Johnson 2009	Revisione non sistematica
Karyekar 2013	Non ci sono sintesi cumulative dei risultati
Kanazu 2009	Revisione non sistematica
Liu 2009	Articolo in cinese
McIntosh 2011	Uguale alla RS CADTH 2010
Monami 2010	Sostituita da CADTH 2010 e Bennett 2011
Monami 2011	Sostituita da CADTH 2010 e Bennett 2011
Monami 2009	Sostituita da CADTH 2010 e Bennett 2011
Monte 2010	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
National Horizon-Scanning Centre. Aprile 2008	Revisione non sistematica
National Horizon-Scanning- Centre 2010	Revisione non sistematica
National-Horizon-Scanning- Centre 2011	Revisione non sistematica
National-Horizon-Scanning- Centre. Dicembre 2008	Revisione non sistematica
Ooi 2012	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
Pinelli 2008	Sostituita da CADTH 2010 e Bennett 2011
Phung 2010	Sostituita da CADTH 2010
Pratley 2008	Esiti diversi da quelli considerati nei criteri di inclusione
Ratner 2011	Revisione non sistematica
Riche 2009	Esiti diversi da quelli considerati nei criteri di inclusione
Richter 2008	Revisione non sistematica
Richter CLIB 2009	Sostituita da CADTH 2010 e Bennett 2011
Rizos 2012	Revisione narrativa
Rodbard 2009	Revisione non sistematica
Schwartz 2010	RS che include pubblicazioni di dati parziali e non-peer-reviewed (abstract e presenta)
Scweizer 2010	Revisione non sistematica
Shyangdan 2011	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
SinghThorax 2011	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
St John 2010	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
Viljoen 2009	Intervento in studio diverso da quelli considerati nei criteri di inclusione
Waugh HTA 2010	Sostituita dalle 2 CADTH 2010, Bennett 2011
Yoon 2009	Revisione non sistematica
Xu 2008	Revisione non sistematica

Appendice 3

Indicatori di monitoraggio

Raccomandazione 1:

Nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 in terapia con metformina che necessitano di un secondo ipoglicemizzante, le sulfaniluree dovrebbero essere utilizzate nella maggior parte dei casi.

Indicatore di uso atteso

- Definizione dell'indicatore

Utilizzo di sulfaniluree fra i pazienti che aggiungono un secondo ipoglicemizzante orale al trattamento in monoterapia con metformina. Sulla base delle raccomandazioni scientifiche, questa proporzione dovrebbe essere uguale o superiore al 60%.

- Numeratore

Numero di soggetti che, nell'anno precedente (anno n) a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina e che nell'anno in corso (anno di rilevazione, n+1) hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + sulfaniluree (solo in duplice terapia).

- Denominatore

Numero di soggetti che nell'anno precedente (anno n) a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina e che nell'anno in corso (anno di rilevazione, n+1) hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + altri ipoglicemizzanti orali (solo in duplice terapia).

- Sistemi informativi necessari

Farmaceutica territoriale, Sistema informativo dei farmaci in erogazione diretta, Anagrafe tributaria (o altro Sistema informativo) per l'accertamento dello stato in vita, Anagrafe degli assistiti.

- Periodi di interesse

- Anno antecedente a quello di rilevazione (anno n), in cui viene selezionata la popolazione in monoterapia con metformina.
- Anno di rilevazione (anno n+1), in cui alla metformina viene aggiunto un secondo farmaco ipoglicemizzante orale.

- Criteri di esclusione

- Pazienti non residenti nella Regione Lazio al 01/01 dell'anno antecedente a quello di rilevazione (anno n).
- Pazienti con età < 35¹² anni al 01/01 dell'anno antecedente a quello di rilevazione (anno n).
- Pazienti deceduti durante l'anno di rilevazione o in quello precedente.
- Pazienti che non risultano sempre presenti nell'anagrafe degli assistiti durante l'anno di rilevazione e in quello precedente.
- Pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di insuline e analoghi durante l'anno di rilevazione e in quello precedente.

Definizioni

- Monoterapia con metformina nell'anno n: almeno due confezioni (dispensate dalla farmacia in date differenti) di metformina nell'anno, senza alcuna prescrizione di altri farmaci ipoglicemizzanti orali.
- Aggiunta di un ulteriore ipoglicemizzante orale alla terapia con metformina nell'anno di rilevazione (n+1): è richiesta la presenza di almeno due prescrizioni (in date distinte nell'anno di rilevazione) di una duplice terapia con metformina + sulfaniluree (al numeratore) e metformina + qualsiasi altro ipoglicemizzante, incluse le sulfaniluree, al denominatore. Per

¹²Vengono esclusi i pazienti con meno di 35 anni in quanto si tratta, nella quasi totalità, di Diabete di Tipo 1 (insulino-dipendente), caratterizzato da bassa numerosità e gravità clinica tale da portare questi malati ad essere seguiti da centri specialistici che garantiscono uniformità di cure, due condizioni che producono stime instabili e scarsa variabilità.

valutare la "contemporaneità" della dispensazione dei farmaci, considerando che non sempre questi sono immediatamente disponibili nelle farmacie, si può applicare un periodo di tolleranza tra una prescrizione e la successiva di cinque giorni.

"Attribuzione" dell'esito

L'indicatore può essere calcolato a livello regionale e, in un'ottica comparativa, per ASL di residenza. Nel caso in cui si procedesse alle valutazioni comparative, sarebbe necessario escludere tutti i pazienti che hanno cambiato ASL di residenza durante l'anno di rilevazione (anno n+1).

Qualora si rendessero necessari audit di approfondimento, l'indicatore potrebbe essere ulteriormente disaggregato, per Distretto sanitario e per Medico di medicina generale.

Eventuali criteri di aggiustamento

Nel caso di valutazioni comparative, le proporzioni grezze saranno affiancate dalle proporzioni aggiustate per età e genere con metodo diretto.

Raccomandazione 2:

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante, sia gli inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4I) sia gli analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1A) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

Indicatore di uso atteso:

- Definizione dell'indicatore

Utilizzo di incretino-mimetici fra i pazienti che aggiungono un secondo ipoglicemizzante orale al trattamento in monoterapia con metformina. Sulla base delle raccomandazioni scientifiche, questa proporzione dovrebbe essere inferiore al 30%.

- Numeratore

Numero di soggetti che, nell'anno precedente (anno n) a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina e che nell'anno in corso (anno di rilevazione, n+1) hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + farmaci incretino-mimetici (solo in duplice terapia).

- Denominatore

Numero di soggetti che nell'anno precedente (anno n) a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina e che nell'anno in corso (anno di rilevazione, n+1) hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + altri ipoglicemizzanti orali (solo in duplice terapia).

- Sistemi informativi necessari

Farmaceutica territoriale, Sistema informativo dei farmaci in erogazione diretta, Anagrafe tributaria (o altro Sistema informativo) per l'accertamento dello stato in vita, Anagrafe degli assistiti.

- Periodi di interesse

- Anno antecedente a quello di rilevazione (anno n), in cui viene selezionata la popolazione in monoterapia con metformina.
- Anno di rilevazione (anno n+1), in cui alla metformina viene aggiunto un secondo farmaco ipoglicemizzante orale.

- Criteri di esclusione

- Pazienti non residenti nella Regione Lazio al 01/01 dell'anno antecedente a quello di rilevazione (anno n).
- Pazienti con età < 35¹ anni al 01/01 dell'anno antecedente a quello di rilevazione (anno n).
- Pazienti deceduti durante l'anno di rilevazione o in quello precedente.
- Pazienti che non risultano sempre presenti nell'anagrafe degli assistiti durante l'anno di rilevazione e in quello precedente.

- Pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di insuline e analoghi durante l'anno di rilevazione e in quello precedente.

Definizioni

- Monoterapia con metformina nell'anno n: almeno due confezioni (dispensate dalla farmacia in date differenti) di metformina nell'anno, senza alcuna prescrizione di altri farmaci ipoglicemizzanti orali.
- Aggiunta di un ulteriore ipoglicemizzante orale alla terapia con metformina nell'anno di rilevazione (n+1): è richiesta la presenza di almeno due prescrizioni (in date distinte nell'anno di rilevazione) di una duplice terapia con metformina + incretino-mimetici (al numeratore) e metformina + qualsiasi altro ipoglicemizzante, inclusi gli incretino-mimetici, al denominatore. Per valutare la "contemporaneità" della dispensazione dei farmaci, considerando che non sempre questi sono immediatamente disponibili nelle farmacie, si può applicare un periodo di tolleranza tra una prescrizione e la successiva di cinque giorni.

"Attribuzione" dell'esito

L'indicatore può essere calcolato a livello regionale e, in un'ottica comparativa, per ASL di residenza. Nel caso in cui si procedesse alle valutazioni comparative, sarebbe necessario escludere tutti i pazienti che hanno cambiato ASL di residenza durante l'anno di rilevazione (anno n+1).

Qualora si rendessero necessari audit di approfondimento, l'indicatore potrebbe essere ulteriormente disaggregato, per Distretto sanitario e per Medico di medicina generale.

Eventuali criteri di aggiustamento

Nel caso di valutazioni comparative, le proporzioni grezze saranno affiancate dalle proporzioni aggiustate per età e genere con metodo diretto.