

# AMD

*il giornale di*

*Rivista  
dell'Associazione  
Medici  
Diabetologi*

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

## Speciale XX Congresso Nazionale AMD

Genova, 13-16 maggio 2015

### Documenti societari

#### DOCUMENTO DI CONSENSO SU GESTIONE E UTILIZZO DEI SISTEMI INIETTIVI DELL'INSULINA IN OSPEDALE

A cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche Iniettive

#### MANAGEMENT AND USE OF INSULIN INJECTION SYSTEM IN HOSPITAL: CONSENSUS DOCUMENT

By the Study Group AMD-OSDI on Injecting Techniques

4

#### DOCUMENTO SU SGLT2 INIBITORI

- **Presentazione**  
R. Assaloni
- **Appropriatezza terapeutica e nuovi farmaci**  
R. Assaloni
- **SGLT2 inibitori**  
M.C. Ponziani
- **Terapia personalizzata del diabete di tipo 2: razionale d'impiego degli SGLT2 inibitori**  
M. Gallo
- **Il pieghevole degli ipoglicemizzanti: uno strumento di appropriatezza**  
F. Strollo

#### SGLT2 INHIBITORS DOCUMENT

- **Presentation**  
R. Assaloni 22
- **Therapeutic appropriateness and new drugs**  
R. Assaloni 23
- **SGLT2 inhibitors**  
M.C. Ponziani 25
- **Personalisation of therapy in type 2 diabetes: rationale for using SGLT2 inhibitors**  
M. Gallo 42
- **The foldable on hypoglycemic agents: a tool of appropriateness**  
F. Strollo 46

In copertina: foto di Marco Gargiulo, donata al Giornale di AMD.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010.

[www.marcogargiulo.com](http://www.marcogargiulo.com) [marco.gargiulo@novartis.com](mailto:marco.gargiulo@novartis.com)





# Documento di Consenso su Gestione e Utilizzo dei Sistemi Iniettivi dell'insulina in Ospedale

*a cura del*

**Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche Iniettive**

*Coordinatore Sandro Gentile (AMD)*

Vincenzo Armentano (AMD), Lia Cucco (OSDI), Nicoletta De Rosa (AMD),  
Luigi Gentile (AMD), Annalisa Giancaterini (AMD), Giorgio Grassi (AMD),  
Carlo Lalli (AMD), Giovanni Lo Grasso (OSDI),  
Teresa Anna Maria Marcone (AMD), Maurizio Sudano (AMD),  
Patrizio Tatti (AMD), Laura Tonutti (AMD)

# Documento di Consenso su Gestione e Utilizzo dei Sistemi Iniettivi dell'insulina in Ospedale

A cura del Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche Iniettive



## Gruppo Inter-Societario AMD-OSDI sulle Tecniche iniettive

### Coordinatore

Sandro Gentile (AMD)

### Consulenti esterni

Luigi Gentile (AMD)

Annalisa Giancaterini (AMD)

Patrizio Tatti (AMD)

Laura Tonutti (AMD)

### Referente CDN AMD

Vincenzo Armentano

### Componenti

Lia Cucco (OSDI)

Nicoletta De Rosa (AMD)

Giorgio Grassi (AMD)

Carlo Lalli (AMD)

Giovanni Lo Grasso (OSDI)

Teresa Anna Maria Marcone (AMD)

Maurizio Sudano (AMD)



Lia Cucco



Nicoletta De Rosa



Giorgio Grassi



Carlo Lalli



Giovanni Lo Grasso



Teresa Anna Maria Marcone



Maurizio Sudano



Luigi Gentile



Annalisa Giancaterini



Patrizio Tatti



Laura Tonutti



Vincenzo Armentano



Sandro Gentile

## Presentazione del documento

Lo spirito con cui nasce questo documento di consenso è di fornire indicazioni e spunti di carattere clinico-operativo per l'uso dell'insulina in ospedale, ben sapendo che oltre alle norme generali nazionali, l'organizzazione delle cure in Italia risponde a 22 Sistemi Regionali dotati di autonomia legislativa in materia di organizzazione sanitaria e che il quadro viene ulteriormente a farsi ancor più complesso per decisioni organizzative delle singole Aziende.

La metodologia seguita tiene conto delle evidenze della letteratura e delle norme di legge nazionali, con ampi riferimenti a disposizioni di indirizzo emanate da regioni che hanno una tradizionale posizione di indirizzo. Quindi rappresenta non un documento di valore assoluto ma un quadro di riferimento generale da adattare alla singole realtà territoriali ma con la presunzione di ricordare che esistono norme ed evidenze che impegnano il clinico oltre che il decisore a fare le scelte appropriate a tutela della salute dei pazienti e della salute e sicurezza degli operatori sanitari in ambiente ospedaliero, individuando i vari livelli di responsabilità professionale e legale. Infine, questo documento è stato validato di Gruppi di Lavoro AMD 2012-2014 Appropriatelyzza e In-patients.

### Nota metodologica

Ogni affermazione contenuta nel documento e suffragata dal "Livello di prova" associata alla relativa "Forza della raccomandazione", derivanti dai migliori dati di letteratura scientifica oggi disponibili.

Quando la raccomandazione fa esplicito riferimento ad una norma di legge è stato attribuito il più alto livello di Forza e di Livello di prova

Nello specifico viene utilizzata la seguente scala per identificare il livello di prova a la forza di un evento raccomandato.

Forza della raccomandazione	Livello di prova
A. Fortemente consigliato	1. Almeno uno studio randomizzato
B. Consigliato	2. Almeno uno studio non randomizzato (o non controllato, osservazionale)
C. Problema irrisolto	3. Parere concorde di esperti, sulla base di una vasta esperienza su pazienti

## 1. Premessa. Note sul rischio biologico da ferite accidentali in ambiente sanitario

Un numero notevolmente elevato di persone nel mondo della sanità è esposto nel corso della propria attività professionale al rischio biologico, in misura variabile in funzione dell'attività svolta, come ad esempio il personale sanitario che opera direttamente a contatto con i malati, il personale di laboratorio, gli addetti allo smaltimento dei rifiuti (speciali e non) o deputati alle pulizie. Il principale rischio è rappresentato da ferite accidentali causate da strumenti utilizzati nella pratica medica e venuti a contatto con sangue o altri materiali biologici, potenzialmente infetti. Tale rischio è evidentemente connesso all'attività lavorativa e si realizza in misura decisamente superiore a quanto è osservabile nella popolazione generale. Ogni ferita accidentale deve essere considerata potenzialmente grave per il rischio biologico, indipendentemente dalla modalità con cui si realizza e dalla sua estensione. La modalità di esposizione prevalente (Figura 1), circa il 75% del totale, è di tipo percutaneo e comprende le punture accidentali (ferite inferte da un ago o da un dispositivo pungente assimilabile ad un ago) e il restante 25.5% è di tipo mucocutaneo (materiale biologico potenzialmente infetto entrato accidentalmente in contatto con le mucose degli occhi e/o della bocca e con la cute integra o lesa)<sup>(1)</sup>.

Per quel che riguarda l'Italia, sono state stimate circa 100.000 esposizioni percutanee/l'anno, di cui il 63% è

riferibile a puntura accidentale con ago cavo, il 33% da altri dispositivi pungenti/taglienti e il restante 4% è riconducibile a ferite causate da altri dispositivi (Tabella 1)<sup>(1)</sup>.

**Tabella 1.** Stima della distribuzione delle 100.000 esposizioni percutanee/anno attese in Italia. (Nella stima si è assunto che le esposizioni segnalate e quelle attese, ma attualmente non segnalate per mancata notifica, presentino la stessa distribuzione in termini di profilo sierologico della fonte)<sup>(1)</sup>.

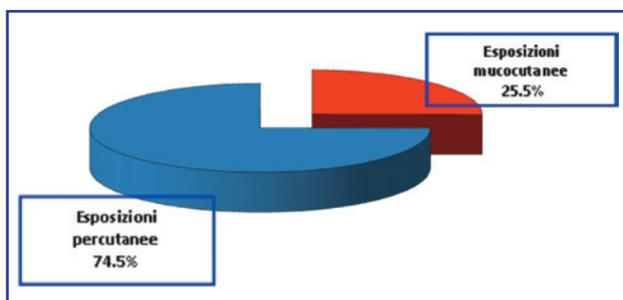
Stato del paziente-fonte	N. esposizioni/anno
Da fonte negativa per HIV, HCV, HBV	46.200
Da fonte non testata	18.200
Da fonte non identificabile	15.100
Da fonte positiva per almeno uno dei tre patogeni testati (HIV, HCV, HBV)	20.500
Totale esposizioni/anno attese	100.000

Si stima che il tasso di notifica di tutte le esposizioni accidentali a rischio biologico in ambiente sanitario ammonti solo a circa il 50% degli eventi reali e senza una distribuzione uniforme per modalità di esposizione, risultando del 44% per le punture, del 22% per le contaminazioni mucose, del 15% per le ferite da taglio e del 12% per le contaminazioni di cute lesa<sup>(1,2)</sup>.

Se le esposizioni percutanee a rischio attese stimabili in circa 100.000/anno fossero correttamente e integralmente notificate, sarebbe necessario per la loro gestione un impegno di risorse stimabile in circa 72 milioni di euro/anno<sup>(3)</sup>.

La prevenzione delle esposizioni a rischio e la tutela della salute di tutti i lavoratori dell'ambito sanitario è un tema che oltre ad avere una notevole rilevanza etica e medico-legale, implica un ben preciso indirizzo gestionale e di politica sanitaria con profonde ripercussioni di ordine economico e strettamente correlate alle strategie adottate e ai percorsi implementati.

In ambito di prevenzione, i dati della letteratura e le norme di legge sono concordi nell'indicare la necessità di adottare precauzioni standard, sviluppare, validare ed introdurre pratiche più sicure (come ad esempio vietare il reincappucciamento degli aghi), utilizzare i dispositivi medici di sicurezza (**Needlesticks Prevention De-**



**Figura 1.** Esposizione a rischio biologico SIROH: 102.427 esposizioni segnalate nel periodo Gennaio 1994-Giugno 2013<sup>(1)</sup>.

vices: NPDs), sensibilizzare, informare e formare gli operatori sanitari a seguire le procedure di sicurezza e ad essere maggiormente consapevoli dei rischi associati all'inosservanza delle procedure di prevenzione<sup>(1)</sup>.

### Classificazione del Rischio

La valutazione del rischio consiste nella stima della probabilità assegnabile all'accadimento di un evento di determinata gravità<sup>(1-3)</sup>.

Per la valutazione di tale probabilità è necessario stabilire categorie rappresentative delle conseguenze derivanti da un evento (*classi di danno* o coefficiente "D") e categorie di probabilità di accadimento (*classi di accadimento* o coefficiente "P") (Tabella 2).

I criteri più adeguati per valutare i rischi per la sicurezza associati ai diversi tipi di dispositivi sembrerebbero essere una combinazione fra la probabilità della presenza di sangue sufficiente a causare una grave infezione e la frequenza tipica di lesioni per quel tipo di dispositivo. Una matrice di analisi dei rischi funge da strumento pratico e semplice per determinare le opportune misure preventive (Tabella 3).

La legge prevede (vedi norme e decreti in Tabella 4) la gestione (previsione, analisi e controllo) di tutti gli eventi, anche di quelli con classe di danno "near miss", ovvero "quasi evento" (situazione o evento che ha causato preoccupazione; incidente evitato grazie ad un intervento tempestivo di correzione da parte dell'uomo).

Elemento critico per la valutazione è costituito dai criteri con i quali si costruiscono le classi di danno e di accadimento e si valutano i rispettivi coefficienti "D" e "P".

Mentre la stima della gravità di un evento è semplicemente derivabile dalla serie storica dei danni (prognosi) disponibili nelle registrazioni aziendali, dalla letteratura o, eventualmente, dalla classificazione di pericolosità degli agenti coinvolti come indicato dal testo unico (D. Lgs. 81/2008) all'allegato XLVI, più difficile risulta la stima della probabilità definita come il numero di eventi attesi sul numero delle possibilità di

accadimento dei medesimi (probabilità di accadimento, coefficiente "P").

La probabilità di accadimento è determinata da numerosi fattori specifici del singolo processo e del contesto in valutazione (tipo di paziente, tipo di attività, frequenza, contesto, tecnologia, formazione, addestramento, ecc.), solo alcuni dei quali esprimibili con indicatori specifici e rilevabili.

Le classi di accadimento vengono quindi generalmente definite con criteri empirici, eventualmente tenendo conto dei pesi stimati dei coefficienti associati ai fattori specifici, secondo l'esperienza e la capacità del valutatore che collocherà i valori attesi nella coerente classe di probabilità, mentre il valore dei coefficienti (quando disponibile/stimato) viene utilizzato per valutare il peso delle azioni correttive in termini di "miglioramento" e della stima associata all'andamento dell'indice di rischio.

Le stime di probabilità assumono dunque sequenze dal contenuto non sempre univoco e confrontabile e sono aggregate in classi quali "Raramente", "A volte", "Spesso", "Frequentemente", che hanno valore solo all'interno dell'organizzazione per la quale sono state pensate. Nuovi modelli in corso di sperimentazione prevedono la sostituzione della stima con la probabilità associata alla frequenza e all'entità del danno rilevato (Tabella 2).

Una dettagliata indagine sulle punture accidentali è stata condotta in Belgio tra il 2002 e il 2007 ed ha coinvolto il personale di 45 case di cura con una media di 90 posti letto, facendo registrare 162 incidenti per puntura accidentale<sup>(4)</sup>. Il 13% delle punture accidentali riguardava personale tecnico, addetti alle pulizie e alle cucine (Gruppo A), il 55,6% infermieri (Gruppo B), il 27,8% personale ausiliario di geriatria (Gruppo C) e il restante 3,6% altro personale. Nell'85% dei casi riguardanti il Gruppo A, la puntura dipendeva da aghi lasciati in sedi inappropriate; tra gli infermieri (Gruppo B) le cause più frequenti di incidenti erano reincappucciamento di siringhe (21,3%), uso di penne da insulina (21,3%), azioni connesse all'uso di contenitori speciali per lo smaltimento dei pungenti (19,9%) e aghi lasciati in sedi improprie (15,6%). I tre dispositivi più frequente-

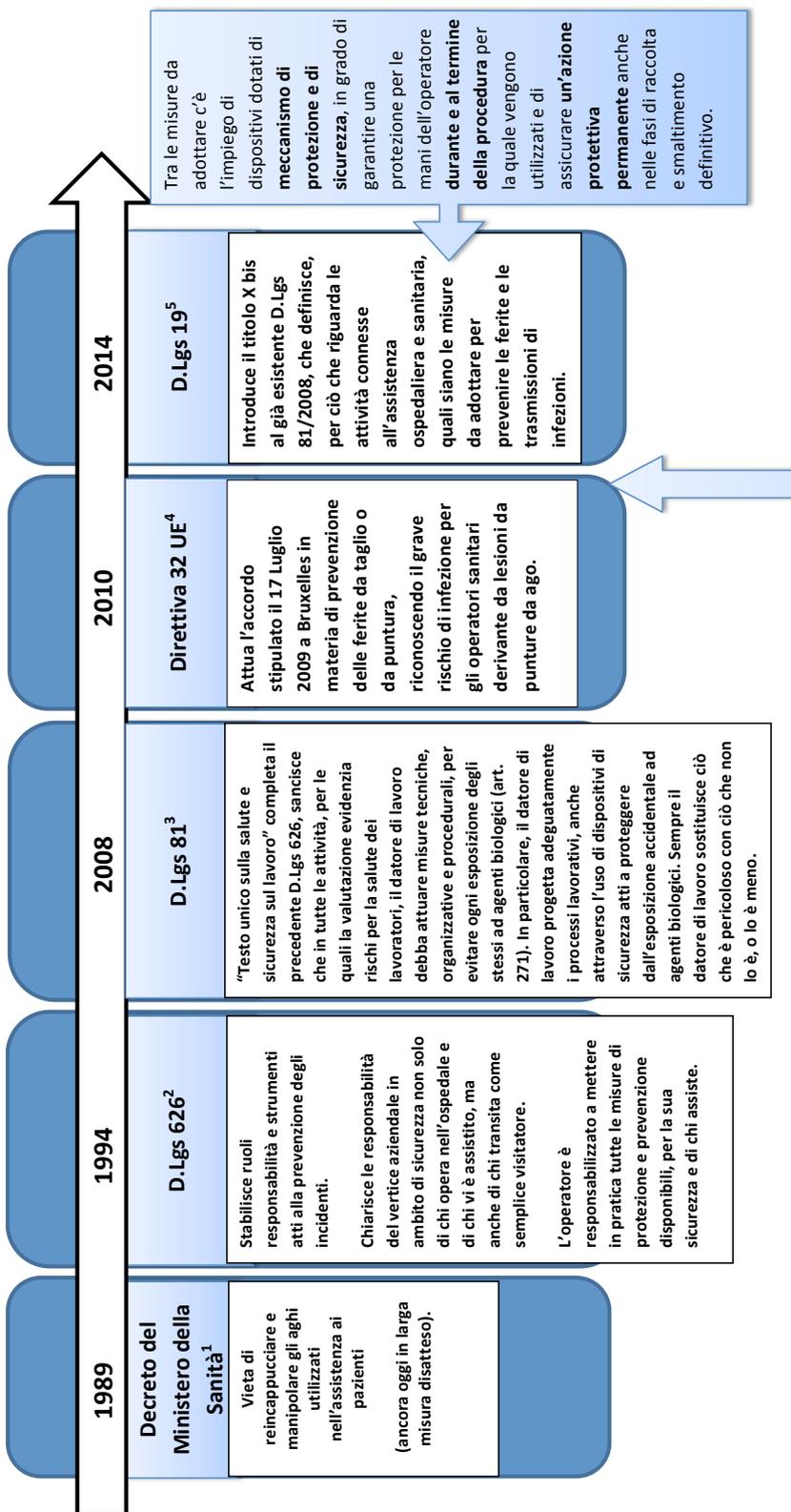
**Tabella 2.** Classificazione del Rischio di evento potenzialmente dannoso in rapporto alla fonte ed alla frequenza. Il colore rosso è associato a rischio critico, il giallo a rischio grave, il verde a rischio medio<sup>(2)</sup>.

RISCHIO per quantità di esposizione al sangue per dispositivo	Critico		Catetere endovenoso	Prelievo di sangue	
	Grave		Iniezione intramuscolo	Lancetta	
	Medio	Agopuntura	Schizzi di sangue		Dispositivi chirurgici
	Basso	Nessun contatto con il paziente		Iniezione di eparina	Iniezione di insulina
		Raro	A volte	Spesso	Di frequente

**Tabella 3.** Azioni preventive necessarie. Il colore rosso è associato a rischio critico, il giallo a rischio grave, il verde a rischio medio<sup>(1-3)</sup>.

Essenziale l'uso di dispositivi di sicurezza, obbligatorie la vaccinazione contro l'epatite B e una corretta informazione e formazione per il personale
Necessario l'uso di dispositivi di sicurezza, fortemente raccomandata la vaccinazione contro l'epatite B e obbligatoria una corretta informazione per il personale
Formazione per il personale obbligatoria per raggiungere il massimo livello di sicurezza possibile. Eliminare l'uso di oggetti taglienti se sono disponibili alternative

Tabella 4. Leggi e Direttiva Europea sulla sicurezza.



Per luoghi di lavoro come le organizzazioni/servizi sanitari del settore pubblico e privato, nonché di ogni altro luogo in cui si svolgano attività e siano prestati servizi sanitari e stabilisce che:

**1.** Il datore di lavoro ha l'obbligo di garantire la sicurezza e la salute dei lavoratori in tutti gli aspetti connessi alla loro vita professionale, fattori psicosociali e organizzazione del lavoro inclusi; **2.** È obbligo di ciascun lavoratore prendersi cura, per quanto possibile, della propria sicurezza e della propria salute nonché di quella delle altre persone su cui possono ricadere gli effetti delle sue azioni o omissioni sul lavoro; **3.** Evidenzia la necessità di effettuare la valutazione dei rischi per l'identificazione delle procedure più adatte sia per l'utilizzo che per l'eliminazione dei dispositivi medici taglienti e dei rifiuti contaminati insieme all'adozione di dispositivi medici dotati di meccanismo di sicurezza NDPs al fine di prevenire le NSI (needstickinjuries); **4.** Vieta la pratica del reincappucciamento degli aghi; **5.** Obbliga gli stati membri a porre in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative per conformarsi a tale direttiva Europea entro l'11 Maggio 2013.

1 <https://bibliomed.bib.uniud.it/links/legislazione-sanitaria/aids/c17normativa895allegato.pdf>  
 2 <http://www.normattiva.it/uri-es/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legislativo:1994:626>  
 3 <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/08081.dl.htm>  
 4 <http://www.governo.it/Governo/Procedimenti/dettaglio.asp?id=73597>  
 5 <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/03/10/14G00031/sg%20>

Tabella 5. Azioni e lesioni più comunemente associate a punture accidentali tra le infermiere delle case di cura<sup>(4)</sup>.

Azioni	Punture accidentali No. (%)		
	Lancette (n=28)	Penne da insulina (n=57)	Aghi per uso sottocutaneo (n=30)
Aghi persi	6 (21,4)	3 (5,3)	6 (20,0)
Reincappucciamento	3 (10,7)	16 (28,1)	7 (23,3)
Movimento brusco inaspettato	1 (3,6)	5 (8,8)	2 (6,7)
Uso routinario	8 (28,6)	30 (52,6)	6 (20,0)
Uso dei contenitori di smaltimento	10 (35,7)	2 (3,5)	8 (26,7)
Altro	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (3,3)

mente causa di punture accidentali erano penne da insulina (40,4%), aghi da puntura sottocutanea (21,3%) e lancette pungidito (19,9%).

La gestione delle penne per insulina quindi risulta la causa più frequente di ferite provocate da aghi tra il personale infermieristico e lo strumento maggiormente coinvolto in pratiche di gestione ospedaliera non sicure<sup>(1-4)</sup>.

### Riferimenti legislativi e normativi

Per quel che riguarda la normativa a tutela dei lavoratori, il primo paese ad emanare nel 1999 una legge che rendeva obbligatorio l'uso degli NPDs fu la California e un anno dopo, nel 2000, fu approvata dal Presidente degli Stati Uniti, la legge federale S.3067 che imponeva ai datori di lavoro l'utilizzo degli aghi di sicurezza<sup>(1)</sup>. La legislazione italiana si è arricchita negli anni di norme e decreti in materia di sicurezza sul lavoro in ambiente sanitario ed è una delle più complete in materia, come sintetizzato nella tabella 4.

## 2. Raccomandazioni sull'utilizzo dei device per la gestione del diabete

- In accordo con la Direttiva Europea 2010 e con le norme da essa derivanti adottate negli stati membri, tutte le pratiche iniettive vanno eseguite esclusivamente con dispositivi di sicurezza.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Le misure di prevenzione da punture accidentali dettate dalle norme di legge, incluse iniezioni o altre azioni eseguite per la gestione del diabete, vanno attuate in tutti gli ambienti in cui si presta assistenza (ospedali, aree di emergenza, ambulatori, ambulanze etc.).

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- In tutti gli ambienti sanitari in cui si utilizzano penne per insulina, devono essere seguite procedure rigorose secondo cui ad ogni paziente deve corrispondere un'unica penna da insulina.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Gli aghi per le penne da insulina devono essere dotati di dispositivo di sicurezza in grado di proteggere contro punture accidentali, sia anteriormente (lato paziente) che posteriormente (lato cartuccia). Aghi per penna da insulina dotati di dispositivo di sicurezza solo anteriormente (lato paziente) e privo di analogo dispositivo di sicurezza dal lato posteriore (lato cartuccia) non garantiscono adeguata protezione dal rischio di puntura accidentale.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 2

- Le procedure di controllo ed etichettatura di ogni penna devono essere rigorose, codificate e facilmente identificabili da parte del personale sanitario per evitare errori dovuti alla contemporanea presenza di svariati dispositivi analoghi, in uso per diversi pazienti (es.: carrello di dispensazione dei farmaci nelle corsie ospedaliere). L'etichettatura deve comprendere i dati del paziente, la data di inizio dell'utilizzo e di scadenza in base alle specifiche fornite del singolo produttore.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 3

- Laddove vengano utilizzate siringhe da insulina, vanno impiegate solo quelle dotate di dispositivo di sicurezza ed il meccanismo di protezione dovrebbe essere parte integrante del device.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Ogni organizzazione sanitaria ha l'obbligo di promuovere la cultura della prevenzione del rischio attraverso la formazione del personale al corretto utilizzo degli strumenti iniettivi, dei dispositivi di sicurezza e delle procedure di prevenzione del rischio, indipendentemente dalla tipologia di device utilizzato

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

### Commento

La maggior parte delle punture accidentali da dispositivi pungenti (*Needle Stick Injuries: NSI*) possono essere evitati mettendo in atto determinate disposizioni come l'obbligo di una formazione efficace, l'utilizzo di procedure di lavoro sicure e di dispositivi medici di sicurezza<sup>(5)</sup> che proteggono o ritraggono l'ago dopo l'uso<sup>(6)</sup>.

La direttiva 2010/32/UE, in materia di prevenzione degli infortuni taglienti nel settore ospedaliero e sanitario, ha sottolineato l'importanza della costante attuazione di misure obbligatorie per la prevenzione di queste lesioni potenzialmente mortali<sup>(5-7)</sup>.

**Flaconi di insulina.** Non esistono in letteratura evidenze o citazioni riconducibili a episodi significativi di infezione dovuti a contaminazione dei flaconi da insulina, a testimonianza del fatto che il rischio infettivo dovuto all'utilizzo del flacone ha un basso o nullo impatto clinico, testimoniata anche dalla carenza di voci bibliografiche successive agli anni '80, verificata su varie banche dati (*Medline su Pubmed @ Iov e MeSH, Cochrane Library, con accesso il 3.11.2014*), dato rilevante anche in rapporto al consumo mondiale di flaconi di insulina.

I diabetici utilizzano abitualmente i flaconi di insulina per un periodo di tempo prolungato, anche se i

conservanti antibatterici presenti nei flaconi non risulterebbero efficaci per più di 28 giorni<sup>(8,9)</sup>.

Il rischio di contaminazione microbica all'atto del prelievo di una dose di insulina dal flacone multidose, anche se teoricamente modesto, è influenzato da molti fattori come: a) progettazione del contenitore; b) qualità dei dispositivi utilizzati per il prelievo della dose; c) efficacia antimicrobica della procedura di decontaminazione prima della chiusura della fiala attuata dal produttore; d) tecnica di antisepsi attuata dall'operatore sanitario<sup>(9)</sup>. Uno studio condotto su 864 flaconi (dei quali il 22% erano flaconi di insulina utilizzati nei reparti ospedalieri), ha valutato una possibile contaminazione batterica. I risultati non hanno evidenziato significativa contaminazione batterica, nonostante il 13% di tutti i flaconi sia stato utilizzato per più di 30 giorni<sup>(10)</sup>.

Le principali violazioni delle buone pratiche di controllo delle infezioni connesse all'uso di flaconi di insulina sono<sup>(11)</sup>:

- a) il reinserimento di dispositivi già usati (ago/siringa) in fiala o contenitore di dosi multiple;
- b) l'utilizzo dello stesso dispositivo (ago/siringa) per la somministrazione di insulina per via endovenosa a molteplici pazienti;
- c) la preparazione di farmaci nella stessa area di lavoro in cui sono stati dismessi ed eliminati anche aghi/siringhe già utilizzati.

Nel Position Statement OSDI 2011/2012 *Somministrazione di Insulina: aspetti tecnici e educativi* (all'indirizzo: [http://www.osdi.it/Uploads/Raccomandazioni/Raccomandazioni\\_01.pdf](http://www.osdi.it/Uploads/Raccomandazioni/Raccomandazioni_01.pdf)), vengono sintetizzate le indicazioni di corretta pratica clinica per l'uso dei flaconi di insulina. Poiché la sistematica adozione di corrette procedure di antisepsi per la preparazione e somministrazione di farmaci per via parenterale, sono in grado di prevenire la maggior parte del rischio infettivo (specie di tipo virale), è necessario che tutto il personale sanitario che utilizza flaconi multidose di insulina, sia correttamente e adeguatamente formato<sup>(11-14)</sup>.

**Penne per insulina.** Tutte le penne per insulina sono progettate per essere utilizzate più volte, impiegando un ago nuovo ad ogni iniezione e sono destinate ad un uso strettamente individuale, evitando l'uso promiscuo per più persone diabetiche<sup>(15,16)</sup>.

La raccomandazione di un uso strettamente individuale per le penne è legata alla documentata aspirazione di materiale biologico nel contenitore di insulina della penna<sup>(17)</sup>, quando a fine iniezione cessa la pressione sul pistone e si determina un meccanismo di aspirazione. La quantità di materiale biologico aspirato configura un rischio diverso ed indipendente dal riutilizzo dello stesso ago ed è di entità più che sufficiente alla trasmissione di agenti patogeni, che sono oltre 20, anche se i più frequenti sono HCV, HBV e HIV<sup>(13,18)</sup>.

La Food and Drug Administration (FDA) ha emesso degli alert contro la somministrazione di insulina a più pazienti attraverso la stessa penna<sup>(19,20)</sup>.

Per consentirne la tracciabilità, tutte le penne in uso presso strutture sanitarie devono essere cataloga-

te e inventariate dal farmacista prima che il personale sanitario le utilizzi. Ogni penna in uso nelle strutture sanitarie deve essere inoltre etichettata con i dati del paziente a cui è destinata e deve recare l'indicazione della data di inizio di impiego e della scadenza segnalata dal produttore e deve essere conservata con modalità idonee (come tutti gli altri farmaci in uso) e non al letto del paziente<sup>(1-3,9)</sup>.

L'utilizzo di pungenti (aghi e lancette pungidito) è di competenza del personale sanitario e solamente ai pazienti non critici ed esperti nell'autosomministrazione di insulina e dell'autocontrollo glicemico, ne è consentito l'uso diretto, concordandone le modalità con l'équipe, definendo anche le modalità del corretto smaltimento di lancette pungidito, strisce usate per l'autocontrollo e aghi di insulina<sup>(21)</sup>.

L'aspirazione dell'insulina dalle penne con siringhe è sconsigliata dai produttori stessi, in quanto non esistono prove che questa pratica garantisca il prelievo di dosi corrette di insulina e perché i due sistemi iniettivi sono stati progettati per un uso diverso da questa procedura, come specificato dai produttori nelle schede tecniche. Questa prassi è consentita solo in caso di emergenza o di mancato funzionamento della penna.

Va tenuto debitamente presente che comunque il prelievo di insulina da un flacone con una siringa determina la formazione di bolle d'aria dopo l'aspirazione dalla cartuccia, il che può causare un errore di prelievo della dose successiva con evidenti ricadute cliniche<sup>(22,23)</sup>.

### 3. Raccomandazioni sull'utilizzo degli aghi per insulina

- È consigliato l'uso di aghi da penna corti (es. 4 mm) che non richiedono la tecnica della plica cutanea, al fine di evitare punture accidentali causate da aghi lunghi, in grado quindi di trapassare lo spessore della plica in cui viene iniettata l'insulina e di provocare punture accidentali al personale che effettua l'iniezione.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- In ogni caso, è richiesta la conoscenza delle corrette tecniche d'iniezione, che sono specifiche nel caso della penna.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- È raccomandato l'uso di aghi di sicurezza anche per le penne da insulina.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

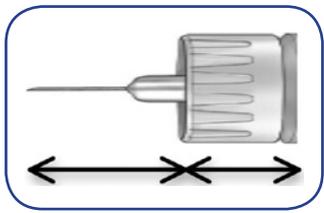
- Secondo la legge italiana e gli standard internazionali, il dispositivo di sicurezza deve essere in grado di proteggere le mani dell'operatore durante e al termine della procedura per la quale il dispositivo stesso è utilizzato e di assicurare un'azione protettiva permanente nelle fasi di raccolta e smaltimento definitivo.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

#### Commento

Agghi da insulina lunghi necessitano della tecnica della plica in cui va iniettata l'insulina. La scelta dell'ago deve tener conto delle caratteristiche somatiche del paziente e dello spessore della pelle nelle varie sedi di iniezione. Per

**Tabella 6.** Definizioni e riferimenti alle norme ISO dei dispositivi di sicurezza<sup>(34)</sup>.

Definizione di dispositivo di sicurezza <sup>(1)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Secondo la legge italiana e gli standard internazionali<sup>(32,33)</sup>, il dispositivo di sicurezza deve essere in grado di proteggere le mani dell'operatore durante e al termine della procedura per la quale il dispositivo stesso è utilizzato e di assicurare un'azione protettiva permanente nelle fasi di raccolta e smaltimento definitivo.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.2)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Entrambe le estremità dell'ago devono essere protette.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.2)</p> <div style="text-align: center;">  <p>Patient End      Cartridge End</p> </div>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il meccanismo di protezione deve essere attivabile in modo automatico da parte dell'operatore (innescato attivo o passivo) e, comunque, con una sola mano.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.1-4.1.4-4.2)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le mani dell'operatore devono sempre trovarsi dietro la parte acuminata del dispositivo.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.4)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>L'attivazione del meccanismo di protezione deve essere più precoce possibile.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.2)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il dispositivo deve essere affidabile, facile da utilizzare ed intuitivo.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.3)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il meccanismo di protezione deve creare una barriera efficace, permanente ed irreversibile tra la parte acuminata del dispositivo e l'operatore.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.3)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il meccanismo di protezione non può essere disattivato e deve assicurare la sua funzione protettiva anche durante e dopo lo smaltimento.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.2-5.3.2)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il dispositivo deve essere dotato di un segnale (udibile e/o visibile) che consenta di verificare l'avvenuta attivazione del meccanismo di protezione.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.3)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>L'utilizzo del dispositivo non deve generare rischi addizionali per la sicurezza (es. rischio di esposizione mucocutanea).</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.5)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il dispositivo non deve in alcun modo compromettere la qualità dell'intervento e la sicurezza del paziente.</li> </ul> <p>(ISO 23908:2011; 4.1.5)</p>

gli aghi corti (4-5 mm)<sup>(23)</sup> non è necessario utilizzare la tecnica della plica anche in soggetti magri<sup>(26-27)</sup>. Va segnalato che in bambini molto piccoli, molto magri o in adulti

molto muscolosi potrebbe essere necessario effettuare l'iniezione in una plica cutanea<sup>(23-25,28)</sup>. Scorrette tecniche iniettive<sup>(26,28-31)</sup>, impiego di aghi troppo lunghi e pelle molto sottile espongono al rischio di iniezione intramuscolare dell'insulina con conseguente variazione della sua farmacocinetica e quindi rischio di ipoglicemia<sup>(26-33)</sup>.

#### 4. Raccomandazioni sulla formazione

- Campagne di sensibilizzazione sul pericolo di punture accidentali devono essere effettuate regolarmente e dovrebbero coinvolgere tutte le persone che potenzialmente potrebbero venire a contatto con dispositivi medici taglienti.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Tutto il personale esposto al rischio di puntura accidentale deve ricevere adeguata istruzione e formazione sulle modalità di minimizzazione dei rischi, inclusa l'importanza di eseguire la tecnica ottimale di iniezione o di utilizzo del pungidito, attraverso l'uso di dispositivi di sicurezza e indossando indumenti protettivi (come ad esempio i guanti).

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- È raccomandato l'uso di aghi di sicurezza anche per le penna da insulina ed il personale sanitario deve essere formato per un suo utilizzo corretto.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Gli ospedali devono incoraggiare le segnalazioni di casi di punture accidentali, nonché i casi di incidenti sfiorati e di tecniche non corrette, adottando una cultura che non tenda a colpevolizzare ma ad imparare dall'errore. La revisione dei report deve essere fatta regolarmente per facilitare il cambiamento e la valutazione dei bisogni educativi.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

#### Commento

L'introduzione dei dispositivi di sicurezza dovrebbe essere contestualizzata possibilmente attraverso campagne di sensibilizzazione del personale sanitario al rischio di NSI svolta sia a livello della singola struttura sanitaria, sia a livello regionale<sup>(1,4)</sup>. In queste campagne sarebbe utile dare particolare enfasi a tutte quelle pratiche scorrette ma consolidate nel tempo, come ad esempio il reincappucciamento degli aghi, l'eliminazione dei dispositivi taglienti nel momento in cui vengono rimossi dal corpo del paziente, il riempimento eccessivo dei contenitori dei rifiuti, come riportato dall'ampia normativa di legge presentata in tabella 4.

#### 5. Raccomandazioni su pratiche corrette per la minimizzazione del rischio

##### Operatori sanitari

- Il reincappucciamento di aghi e lancette è proibito.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- In aree critiche devono essere pubblicate le procedure da seguire dopo una puntura accidentale. Protocolli formali con contatti clinico-assistenziali devono essere disponibili in tutte le aree in cui sono utilizzati dispositivi taglienti/pungenti.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Tutte le postazioni di smaltimento devono essere facilmente raggiungibili, collocate in posizioni di sicurezza, a livello degli occhi dell'operatore o al di sotto. I contenitori devono essere svuotati o sostituiti a intervalli frequenti e non devono mai essere riempiti eccessivamente.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Processi e modalità sicure di smaltimento dei taglienti dovrebbero essere previsti in ogni regione ed essere ben note a tutto il personale che entra in contatto con taglienti; tali modalità dovrebbero essere applicate costantemente. Le conseguenze giuridiche e sociali della non aderenza tali regolamenti devono essere resi noti.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- In nessuna circostanza i materiali taglienti dovrebbero essere smaltiti nei contenitori dei rifiuti pubblici.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Non è raccomandabile, salvo emergenze, aspirare insulina dalla cartuccia della penna con una siringa.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 2

## Pazienti

- In accordo con la nuova direttiva UE e la sua trasposizione nella legislazione di ogni stato membro, le azioni a rischio biologico come le iniezioni o il prelievo con le lancette pungidito devono essere fatte con dispositivi di sicurezza.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- L'uso di dispositivi di sicurezza sia per iniezione che pungidito dovrebbero essere adottati anche per alcune categorie di pazienti con diabete che si gestiscono autonomamente (ad esempio quelli noti per essere positivi ad HIV, HBV e HCV), così come per gli infermieri che possono assisterli, per il monitoraggio glicemico e per la somministrazione di insulina.

Forza della raccomandazione B: Livello di Prova 2

- I pazienti con bambini piccoli, anziani con difficoltà di deambulazione, quelli senza opportune opzioni di smaltimento dei taglienti e che vivono lontano da un impianto di smaltimento dei taglienti dovrebbero effettuare le iniezioni a casa utilizzando dispositivi con meccanismo di sicurezza.

Forza della raccomandazione B: Livello di Prova 2

## Commento

Le raccomandazioni su pratiche corrette per la minimizzazione del rischio derivano non solo dalla letteratura scientifica<sup>(32,33,35-37)</sup> ma soprattutto dalle norme legislative emanate in materia di sicurezza e che in larga misura sono riportate nella tabella 4.

## 6. Raccomandazioni su costo-efficacia

- Studi costo-efficacia suggeriscono che il risparmio dovuto alle riduzioni delle lesioni da taglienti con dispositivi di sicurezza possono compensare l'aumento del prezzo di tali dispositivi.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

## Commento

Dall'attuazione delle disposizioni contenute nel D.L. 19/2014 non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della Finanza Pubblica. La scelta di ogni *device* va

fatta anche alla luce di valutazioni farmaco-economiche per un utilizzo ottimale delle risorse. Queste valutazioni vanno basate anche su criteri di appropriatezza clinica e su parametri di ottimizzazione dell'utilizzo in *real life*, come la durata della degenza media/paziente in reparto e del consumo medio di insulina.

Segue un esempio pratico.

*Ipotizzando un consumo medio di 40 U.I. di insulina/die/paziente<sup>(37)</sup>, suddivise in 24 UI di insulina rapida e 16 di insulina basale, per una durata di degenza media di 6,7 giorni<sup>(38)</sup>, il consumo di insulina/paziente per singolo ciclo di degenza sarebbe pari a circa 161 UI di insulina rapida e di 107 UI di insulina basale in totale.*

- Un flacone di insulina da 1000 UI è sufficiente per un intero ciclo di terapia di circa 6-7 pazienti per tutti i 6-7 giorni di degenza, con completo esaurimento del suo contenuto e senza sprechi.

**Insulina Rapida** 24 UI × 6,7 gg = 160 UI  
5000 UI/flacone: 160 UI/paziente/ciclo di ricovero = 31,2 pazienti

**Insulina Basale** 16 UI × 6,7 gg = 108 UI  
5000 UI/flacone: 108 UI/paziente/ciclo di ricovero = 45,8 pazienti

- Una penna da 300 UI deve essere destinata alla cura di un singolo paziente (uso personale), che per il consumo medio sopra menzionato determina l'utilizzo di circa 160 UI di insulina rapida e 108 di insulina basale, con un residuo non utilizzato, rispettivamente, di 140 UI di rapida e 192 di basale per ogni paziente.

Le penne contenenti ancora le quote residuali di insulina non utilizzata (140 UI di rapida e 192 UI di basale) non possono per legge essere consegnate al paziente in dimissione<sup>(38-42)</sup> e vanno eliminate, rappresentando quindi uno spreco.

Al costo dell'insulina (falconi o penne) va aggiunto quello degli aghi da penna e/o delle siringhe da insulina, che secondo le vigenti disposizioni e raccomandazioni dovrebbero essere per entrambi di sicurezza<sup>(41,42)</sup>. Solo in casi selezionati ed in talune Aziende Ospedaliere è stata normata la consegna al paziente in dimissione della penna usata in reparto. La stima per questi pazienti è di circa un terzo dei diabetici ricoverati<sup>(43,44)</sup>.

## Costi di utilizzo di siringhe di sicurezza e/o aghi da penna di sicurezza

Uno dei principali ostacoli alla diffusione dei dispositivi di sicurezza, sebbene la loro efficacia sia scientificamente provata, è rappresentato dal costo, a prima

vista sensibilmente superiore rispetto agli equivalenti dispositivi tradizionali (non protetti).

Va però sottolineare come molti esperti del settore siano convinti che la maggiore spesa nell'acquisto dei dispositivi di sicurezza sia compensata dalla riduzione del numero di incidenti.

Con gli opportuni piani di prevenzione, formazione, e introduzione dei NPD sono evitabili diversi sprechi:

- A.** Il costo medio relativo alla diagnostica, alla profilassi e al monitoraggio post-esposizione, in caso di puntura accidentale con taglienti contaminati che, secondo i dati forniti dal gruppo di studio PHASE, è di circa 850 € (da 750 a 1250 €) per evento per un singolo individuo (senza considerare i costi indiretti).
- B.** La spesa che ogni anno l'Italia affronta per far fronte alla conseguenza delle ferite accidentali da aghi cavi, che ammonta a circa 36 milioni di euro.
- C.** Gli incidenti (circa 53.000), le ore lavorative perse (550.000) e le giornate di malattia (16.000).

Inoltre, analizzando a titolo esemplificativo, due strutture ospedaliere (Tabella 7) rispettivamente:

- **Azienda ospedaliera 1** con 200 posti letto, 50% dei ricoveri chirurgici
  - **Azienda ospedaliera 2** con 900 posti letto
- si dimostra che l'utilizzo di NPDs, in ambedue le strutture consente un diverso margine di risparmio, oltre ad offrire una protezione meccanica valida dal rischio di punture accidentali. Di fatto la simulazione consente un abbattimento del rischio fino al 98-100%, se i NPDs sono utilizzati correttamente all'interno di un più vasto programma per la sicurezza, comprendente formazione e precauzioni generali.

Affinché un intervento di prevenzione da ferite accidentali risulti costo-efficace, è necessario che il costo incrementale per ciascuna puntura evitata sia uguale o inferiore a 851 €; nello specifico, se si attribuisce ad ogni incidente un valore pari al costo sostenuto per la sua cura, un intervento preventivo risulta costo-efficace quando, per ogni euro speso nella prevenzione di eventi lesivi, esso contribuisce all'abbattimento di un euro delle spese per la loro cura<sup>(45-47)</sup>.

Uno studio caso-controllo condotto in Francia<sup>(45)</sup> sul confronto tra il numero di aghi incappucciati dopo l'uso e il numero di incidenti percutanei in un periodo di 4 anni (1990 e 1995-1997) ha dimostrato che nei due periodi presi in considerazione il numero di aghi reincappucciati trovati negli appositi contenitori di raccolta è diminuito dal 10% al 2%, dopo adeguata formazione. Nel 1990 sono stati ritrovati nei contenitori 127 aghi e segnalati 52 infortuni da chiusura di aghi, mentre nel 1996 e 1997 sono stati ritrovati rispettivamente 62 e 22 aghi e la riduzione è stata pari a 46 infortuni/anno.

Il costo correlato alla formazione e prevenzione è stato di \$ 325.927/anno. Il rapporto costo/beneficio è di \$ 4.000 per incidente evitato (75% di riduzione per il mancato reincappucciamento e 50% per punture totali)<sup>(45-47)</sup>.

**Tabella 7.** Impatto dei dispositivi di sicurezza in due Aziende sanitarie (da Cazzaniga et al. 2006, modificata)<sup>(44)</sup>.

	Azienda 1	Azienda 2
Tasso di reporting	58%	58%
Numero dispositivi utilizzati	1.000.000	300.000
Eventi segnalati/100.000 dispositivi	7,8	18,4
Eventi segnalati/100 lavoratori	4,5	12,3
Eventi riportati s/NDP	78,0	55,2
Eventi riportati c/NDP	9,4	6,6
Costo gestione eventi s/NDP	€ 66.450,09	€ 47.026,22
Costo gestione eventi c/NDP	€ 7.974,01	€ 5.643,15
Costo acquisto dispositivi sicuri	€ 296.950,00	€ 89.085,00
Costo acquisto dispositivi non sicuri	€ 84.700,00	€ 25.410,00
Riduzione premio INAIL	€ 77.500,00	€ 11.500,00
Incidenti potenziali	134	95
Incidenti evitabili	118,3	83,8
Incidenti riportati evitabili	68,6	48,6
Ore lavorative perse evitabili	2448	1732
Giornate di malattia evitabili	33,1	23,4
Infezioni HCV evitabili	Fino a 1 ogni 4 anni	Fino a 1 ogni 6 anni
Profilassi HIV evitabili	Fino a 4,27	Fino a 3,02
Infezioni HIV evitabili	Fino a 1 ogni 13 anni	Fino a 1 ogni 18 anni
Costi sorgenti	€ 212.250,00	€ 63.675,00
Costi cessanti	€ 135.976,08	€ 52.883,07
Impatto economico NPDs	€ 76.273,92	€ 10.791,93
<i>best scenario</i>	€ 67.693,10	€ 9.577,84
<i>worst scenario</i>	€ 79.813,03	€ 11.292,67
Costo management di una ferita	€ 851,92	€ 851,92
Costo prevenzione di una ferita	€ 644,51	€ 128,86
Costo prevenzione di una ferita riportata	€ 1.111,22	€ 222,17

## 7. Aspetti medico-legali legati all'uso degli analoghi rapidi dell'insulina

- L'utilizzo degli analoghi rapidi dell'insulina deve tener conto delle indicazioni della singola scheda tecnica relativamente alle popolazioni speciali in cui ciascun preparato è stato testato ed approvato per l'uso dagli enti regolatori.

**Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1**

- È responsabilità del solo medico prescrittore orientare la scelta dell'analogo rapido dell'insulina in base alla scheda tecnica di prodotto ed alle caratteristiche del singolo paziente, indipendentemente da trattamenti precedenti al ricovero ospedaliero e dalla disponibilità della farmacia ospedaliera.

**Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1**

## Commento

Secondo il Codice di Deontologia Medica<sup>(48)</sup> il medico fonda l'esercizio delle proprie competenze tecnico-professionali su principi di efficacia e di appropriatezza, aggiornandoli alle conoscenze scientifiche disponibili e mediante una costante verifica e revisione dei propri atti; in ogni ambito operativo, persegue l'uso ottimale delle risorse pubbliche e private salvaguardando l'efficacia e la sicurezza. La legge n° 94, 8 aprile 1998 in materia di Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate, stabilisce che il medico si deve attenere alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità e solo in singoli casi può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione al paziente e acquisizione del suo consenso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata<sup>(49-55)</sup>. La legge n° 296 del 27 dicembre 2006 fa divieto dell'uso dei farmaci con modalità di prescrizione "off label" quando tale modalità prescrittiva assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, di fatto, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio e comporta per il medico prescrittore sanzioni che coinvolgono sia l'ambito disciplinare che il possibile rimborso per "danno erariale"<sup>(49)</sup>.

Il datore di lavoro e i dirigenti sono puniti con l'arresto da tre a sei mesi o con l'ammenda da 2.740 a 7.014,40 euro per la violazione delle disposizioni sopra citate<sup>(40-42)</sup>.

Per ciò che riguarda gli analoghi rapidi dell'insulina, tra diversi scenari che vedano la necessità di prescrivere uno solo tra questi, si deve tener conto delle schede tecniche di prodotto (RCP), relativamente al loro impiego in popolazioni speciali, come riferimento normativo sotto il controllo dell'AIFA e del Ministero della Salute (Tabella 8).

Le schede di RCP sottolineano (nelle avvertenze speciali e precauzioni di impiego) che il trasferimento di un paziente in terapia insulinica a un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca, tipo, specie e/o metodo di produzione possono dare esito alla necessità di modificarne il dosaggio e quindi di maggiori controlli dei profili glicemici, per evitare fasi di peggioramento del compenso.

I tre prodotti non possono quindi essere considerati sostituibili e l'identificazione del prodotto e dei *device* più appropriati in funzione delle diverse caratteristiche del paziente è compito (e responsabilità) del clinico, il quale deve poter scegliere nell'ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, senza vincoli di tipo amministrativo<sup>(41,42)</sup>.

## Gestione del rischio clinico

Il medico deve operare al fine di garantire le più idonee condizioni di sicurezza sia del paziente che degli operatori coinvolti, promuovendo a tale scopo l'ade-

Tabella 8. Elenco delle differenze tra analoghi rapidi di insulina, come da Scheda tecnica approvata AIFA<sup>(40,52-55)</sup>.

Analogo	Indicazioni d'uso come da scheda tecnica approvata AIFA
Glulisina®	No indicazione per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento*
	Non può essere infusa in soluzione glucosata o Ringer ma solo in fisiologica
	No esperienza in pazienti con insufficienza epatica e in bambini <6 anni
	I dati di farmacocinetica nella popolazione anziana sono limitati
	Non sono disponibili aghi specificamente dedicati
Lispro®	Non vi sono dati sull'uso durante l'allattamento
	Non esistono aghi dedicati prodotti dall'azienda, con caratteristiche peculiari
Aspart®	In Pazienti con insufficienza epatica la velocità di assorbimento risulta diminuita
	Gli aghi specificamente dedicati, previsti nella RCP, hanno un range di lunghezza limitato a 5-8 mm
	Potrebbero verificarsi problemi di stabilità nelle soluzioni infusionali per via endovenosa utilizzate oltre le 24 ore (es. pompe-siringhe)

\* Sono disponibili dati sulla sicurezza di glulisina in gravidanza non ancora inclusi nella scheda tecnica AIFA.

guamento dell'organizzazione delle attività e dei comportamenti professionali e contribuendo alla prevenzione e alla gestione del rischio clinico attraverso:

- 1) l'adesione alle buone pratiche cliniche;
- 2) l'attenzione al processo di informazione e di raccolta del consenso, nonché alla comunicazione di un evento indesiderato e delle sue cause;
- 3) lo sviluppo continuo di attività formative e valutative sulle procedure di sicurezza delle cure;
- 4) la rilevazione, la segnalazione e la valutazione di eventi avversi valutando le cause e garantendo la natura riservata e confidenziale delle informazioni raccolte<sup>(38-42,49)</sup>.

Il direttore generale all'interno di strutture sanitarie, è tenuto ad individuare le necessarie misure tecniche, organizzative e procedurali riguardanti le condizioni lavorative, il livello delle qualificazioni professionali, i fattori psicosociali legati al lavoro e l'influenza dei fattori connessi con l'ambiente di lavoro, per eliminare o diminuire i rischi professionali valutati<sup>(42)</sup>.

Cure mediche non sicure sono una fonte importante di morbilità e mortalità in tutto il mondo; infatti, la sicurezza del paziente è la componente cruciale per definire la qualità della sanità. La corretta cura dei pazienti, dipende anche dal mantenimento di un sicuro ambiente di lavoro per i tanti lavoratori che forniscono tali cure. Le nuove raccomandazioni devono essere lette e seguite da tutte le persone a contatto con i dispositivi medici taglienti<sup>(32,38,42)</sup>.

## 8. Dispensazione dei farmaci e obblighi del farmacista

- La consegna di penna da insulina preriempita al paziente in dimissione è sotto la diretta ed esclusiva responsabilità del farmacista.  
**Disposizione di legge**
- Nella consegna di penne preriempite al paziente alla dimissione è vietato lo sconfezionamento ed il riconfezionamento del farmaco.  
**Disposizione di legge**
- La consegna di penna da insulina preriempita al paziente in dimissione non può essere fatta da parte del personale sanitario di reparto, né possono essere utilizzate le penne in uso durante il periodo di degenza.  
**Disposizione di legge**

### Commento

Il farmacista nell'attuale realtà sociale ed economica riveste una particolare importanza in funzione dell'attività di dispensazione di farmaci confezionati o la preparazione di farmaci galenici, a tutela della salute pubblica. Per quel che riguarda la dispensazione dei medicinali, è un atto sanitario a tutela della salute e dell'integrità psico-fisica del paziente. La dispensazione e la fornitura di qualunque medicinale – dopo prescrizione del clinico – sono prerogativa esclusiva del farmacista, che esercita la professione nelle strutture sanitarie pubbliche e private, che assolve personalmente a tale obbligo professionale e ne assume la relativa responsabilità<sup>(40-42,51)</sup>.

Per la consegna al paziente della penna preriempita alla dimissione, è necessario che vengano rispettate le leggi vigenti<sup>(40-42)</sup> che regolano strettamente le procedure di sconfezionamento e riconfezionamento a cui gli operatori devono attenersi, precisando che la consegna del farmaco alla dimissione, sia di esclusiva pertinenza del farmacista e che le penne preriempite in uso durante il ricovero ospedaliero e parzialmente utilizzate, non possono essere consegnate al paziente al momento della dimissione, né dal farmacista né dal personale di reparto<sup>(40-42)</sup>.

Per quel che riguarda la **Continuità Terapeutica**, la legge iniziale che ne parla è la 405/2001<sup>(56)</sup>. Il concetto di continuità è però anche legato al concetto di farmaco equivalente e di equivalenza terapeutica. A tal riguardo la legge 221 del 17.12.2012, pubblicata sulla G.U. n. 294 del 18.12.2012 (Decreto Sviluppo)<sup>(57)</sup>, evidenzia i seguenti due punti fondamentali.

- L'equivalenza terapeutica tra principi attivi diversi deve essere stabilita solo da AIFA.
- Nella stessa legge si legge che: *Il medico che curi un paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti, indica nella ricetta del Servizio Sanitario Nazionale la denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco oppure la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo accompagnata alla denominazione di quest'ultimo. L'indicazione dello specifico medicinale è vincolante per il farmacista ove nella ricetta sia inserita, corredata obbligatoriamente da una sintetica*

*motivazione, la clausola di non sostituibilità. L'indicazione è vincolante per il farmacista anche quando il farmaco indicato abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatta comunque salva la diversa richiesta del cliente.*

In pratica, nell'uso extraospedaliero, se due farmaci sono "equivalenti" ed il medico non indica la dizione "non sostituibile" il farmacista può dispensare il prodotto equivalente.

Nel caso delle insuline, ovvero **farmaci biologici con principi attivi diversi**, l'AIFA non ha mai espresso l'equivalenza, pertanto non si può applicare la "sostituibilità".

Di conseguenza va garantita la "Continuità Terapeutica", nel rispetto dell'appropriatezza dell'indicazione clinica di cui è responsabile il medico, tanto in ambiente extra-ospedaliero che ospedaliero.

Tale principio di responsabilità trova la sua concretizzazione specie per gli analoghi rapidi dell'insulina, con specifico riferimento alle indicazioni sottolineate dal Position Paper AMD-SID-SIEDP<sup>(55)</sup>. Per specifici aspetti relativi alla continuità terapeutica Ospedale-Territorio alla dimissione, va consultato il **Consensus AMD-ANMCO-ANMDO-SIC-SIMEU-FIMEUC** sui *Percorsi assistenziali ospedale-territorio* pubblicato nel 2014 sul sito AMD ([http://www.aemmedi.it/files/Gruppi\\_a\\_Progetto/percorsi\\_ospedale-territorio\\_def.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Gruppi_a_Progetto/percorsi_ospedale-territorio_def.pdf)).

## 9. Indirizzi per la gestione in reparto ospedaliero di terapie croniche con farmaci di proprietà di pazienti ricoverati

Il Ministero della Salute al fine di garantire la sicurezza dei pazienti in ospedale e ridurre gli errori in terapia farmacologica, ha emanato la Raccomandazione n. 7<sup>(42)</sup> sui rischi e sulla prevenzione a tutela della salute dei pazienti nell'uso dei farmaci, inclusa l'insulina. Il Ministero ha tenuto presente che tali errori si possono verificare durante tutto il processo di gestione del farmaco in ospedale: approvvigionamento, immagazzinamento, conservazione, prescrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio. Tali raccomandazioni rappresentano uno strumento completo a supporto degli operatori da implementare in tutte le strutture sanitarie per evitare o minimizzare il rischio dell'insorgenza dell'evento sentinella dovuto ad un uso non corretto dei farmaci nell'ambito dell'assistenza ospedaliera. Seppure con differenze legate all'organizzazione locale vi è un progressivo allineamento alle norme di legge da parte delle Regioni e delle singole Aziende locali, in mancanza di disposizioni regionali generali. Seguono alcuni esempi.

### Strategie locali a livello di ASL, ASP, AO

Basandosi sulle raccomandazioni ministeriali, tutte le Aziende Sanitarie avrebbero dovuto emanare delle linee guida. Alcune Aziende Sanitarie, (Asp Catania, Asl Viterbo) partendo dall'implementazione della "Raccomandazione 7", hanno inserito il capitolo relativo ai

“Farmaci Personali del Paziente” stabilendo le regole da rispettare. In entrambi i casi, viene evidenziato che “Tali farmaci, portati dall’assistito o dai familiari, possono essere impiegati solo a seguito di prudente valutazione del medico responsabile”<sup>(58,59)</sup>.

Presso l’AO Garbagnate Milanese<sup>(60)</sup> “Ai pazienti ricoverati in qualsiasi Unità Operativa dell’Azienda Ospedaliera non è permesso gestire in proprio farmaci di qualsiasi genere, al fine di evitare rischi di terapia e di interazioni tra farmaci. Al momento dell’accettazione e del ricovero essi vengono riconsegnati ai familiari e/o custoditi separatamente. L’utilizzo dei farmaci resi disponibili dal paziente è consentito solo nei casi di effettiva necessità e dopo averne verificato la temporanea indisponibilità presso l’USC Farmacia”.

### Strategie Regionali

La Regione Piemonte ha emanato una delibera dal titolo “Indirizzi per la gestione in Reparto ospedaliero di terapie croniche con farmaci di proprietà di pazienti ricoverati” che si riporta integralmente<sup>(61)</sup>:

“Per il superamento delle criticità connesse alla gestione di pazienti ricoverati che, al proprio domicilio, siano già in trattamento con terapie croniche, si forniscono alcuni indirizzi per regolare in modo uniforme nelle ASR regionali la possibilità di gestire, in Reparto ospedaliero, le terapie croniche con farmaci di proprietà di pazienti ricoverati.

Premesso che tra le condizioni per il possibile utilizzo in ospedale di farmaci di proprietà dei pazienti ricoverati occorre includere l’appropriatezza e l’efficacia degli specifici trattamenti farmacologici nel perseguire gli obiettivi terapeutici individuati, in aderenza alla medicina basata sull’evidenza ed alle Linee guida di riferimento, la gestione in ospedale dei farmaci in argomento dovrà essere strettamente limitata ai casi di seguito elencati:

- farmaci non compresi in Prontuario Terapeutico Aziendale (PTA);
- primo periodo di ricovero o, comunque, per i tempi necessari alla farmacia per l’approvvigionamento;
- impossibilità di immediata sostituzione della terapia cronica in corso con farmaci presenti nel PTA;
- terapia cronica non soggetta a rivalutazione da parte del Reparto;
- disponibilità da parte del paziente di una scorta di farmaci al proprio domicilio.

In nessun caso può essere richiesta al Medico di famiglia una prescrizione di farmaci per un paziente ricoverato.

Per l’utilizzo in reparto di farmaci di proprietà del paziente occorre verificare che:

- le confezioni di medicinali siano in buon stato di conservazione: prodotti multidose chiusi o forme farmaceutiche monodose nella confezione primaria originale (es. blister);
- si tratti di farmaci che richiedono condizioni di conservazione standard e non particolari accorgimenti (ad esempio, temperatura inferiore a 8°C o al riparo dalla luce...);
- si tratti di farmaci non sottoposti a legislazione particolare riguardo la loro gestione (stupefacenti e veleni).

Considerate le limitazioni di cui sopra, si forniscono alcuni indirizzi per la gestione, da parte delle strutture di ricovero, delle terapie croniche con farmaci di proprietà dei pazienti, suggerendo di:

- effettuare, al momento del ricovero, un’accurata anamnesi farmacologica, avendo cura di verificare la presenza o meno all’interno del Prontuario Terapeutico Aziendale (PTA) dei farmaci cronici assunti dal paziente di cui si vuole confermare la terapia;
- verificare l’opportunità clinica di sostituire la terapia cronica con farmaci presenti nel PTA;
- nel caso ciò non fosse possibile chiedere al paziente (o a un suo parente/tutore) di portare presso la struttura ospedaliera il medicinale di sua proprietà;
- al momento del conferimento del farmaco un operatore sanitario deve valutare l’integrità dello stesso. In caso di dubbi è possibile rivolgersi alla Farmacia Ospedaliera per una valutazione in merito;
- la somministrazione del farmaco deve essere riportata in cartella clinica con l’aggiunta della dicitura “PROPRIETÀ DEL PAZIENTE”;
- è cura dell’ospedale procedere allo smaltimento di farmaci consegnati dal paziente che risultino scaduti, contaminati, di uso rischioso o instabili;
- segnalare chiaramente sulla confezione che il farmaco non è un prodotto ospedaliero (ad esempio apponendo la dicitura: “PROPRIETÀ DEL SIG./SIG.RA...”);
- la custodia e la somministrazione del farmaco, anche se di proprietà del paziente, sono a carico degli operatori sanitari dell’Unità Operativa fino alla dimissione o eventuale sospensione della terapia;
- conservare il farmaco sul carrello della terapia in una zona dedicata e isolata, recante la chiara indicazione “FARMACI DI PROPRIETÀ DEI PAZIENTI RICOVERATI”;
- alla dimissione del paziente deve essere riconsegnato al medico o ai parenti qualunque residuo di farmaco di sua proprietà ancora presente in reparto.

In Regione Emilia Romagna, si dispone che “Tali farmaci, così come i prodotti non convenzionali, possono essere impiegati solo a seguito di prudente valutazione del medico responsabile. Questi, qualora ravvisi l’opportunità di un prosieguo di utilizzo, deve provvedere alla specifica prescrizione. Solo in tal caso, i farmaci personali possono essere presi in carico dal reparto fintanto che la Struttura/Azienda sanitaria non sia in grado di fornirli direttamente. Tali farmaci devono essere ben identificati (con indicazione delle generalità dell’assistito), tenuti separati dalle confezioni ospedaliere, ancorché soggetti alle stesse modalità di conservazione. Si evidenzia l’importanza di informare il paziente riguardo alla prosecuzione o meno dei trattamenti in essere all’atto del ricovero. Al momento della dimissione, i farmaci personali devono essere restituiti all’assistito o, se ciò non fosse possibile, eliminati secondo le regole che presiedono allo smaltimento dei prodotti farmaceutici. A seguito dell’esaurimento del prodotto fornito dall’assistito, l’approvvigionamento dello stesso deve essere garantito dalla Struttura/Azienda sanitaria”<sup>(62)</sup>.

## 10. Ruolo dell'educazione terapeutica

- Il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica. Tuttavia, un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità di iniezione dell'insulina e i principi dell'autocontrollo, deve essere fornito al diabetico prima della dimissione.  
Forza della raccomandazione B, Livello di Prova 3

### Commento

In accordo con gli Standard di Cura italiani per la cura del diabete mellito 2014<sup>(21)</sup> e con ampio riferimento agli Standard of care ADA 2014<sup>(63)</sup>, alla tecnica review di Clement<sup>(64)</sup>, alle Clinical Practice of Guidelines dell'Endocrine Society<sup>(65)</sup> e al Consensus Statement AACE/ADA<sup>(66)</sup>, si può affermare che educare all'autogestione della malattia diabetica in ospedale è un compito difficile e impegnativo. I pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e, inoltre, si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Durante la degenza è tuttavia necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. I diabetici di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia vanno addestrati in modo da garantirne una gestione sicura in ambiente extraospedaliero e avviati, al momento della dimissione, al servizio diabetologico anche per la programmazione di un regolare follow-up. Il ruolo della terapia educativa nel paziente diabetico ospedalizzato è stata oggetto di una recente pubblicazione<sup>(67)</sup> nella quale si è osservato come il tasso di re-ospedalizzazione a 30 giorni fosse ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti che avevano ricevuto una terapia educativa e tale dato rimaneva significativo anche dopo correzione per fattori socio-demografici e per fattori patologia correlati.

## 11. Codice deontologico dell'infermiere

Un ruolo peculiare e di fondamentale importanza è ricoperto dal personale infermieristico in Ospedale, in campo clinico, in campo formativo, educativo e scientifico, nel controllo delle procedure relative all'appropriatezza ed al rischio e al risk management. Anche il Codice deontologico dell'infermiere richiama i concetti dell'operare avvalendosi di conoscenze scientifiche promuovendo la sicurezza (Tabella 9)<sup>(68)</sup>.

Tabella 9. Codice deontologico dell'infermiere 2012.

Codice deontologico dell'infermiere	
Articolo 11	L'infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate e aggiorna saperi e competenze attraverso la formazione permanente, la riflessione critica sull'esperienza e la ricerca. Progetta, svolge e partecipa ad attività di formazione. Promuove, attiva e partecipa alla ricerca e cura la diffusione dei risultati.
Articolo 29	L'infermiere concorre a promuovere le migliori condizioni di sicurezza dell'assistito e dei familiari e lo sviluppo della cultura dell'imparare dall'errore. Partecipa alle iniziative per la gestione del rischio clinico

## BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo di Studio PHASE, Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE del Consiglio dell'Unione Europea 2012. <https://www.medicocompetente.it/files/documenti/622-La-prevenzione-delle-punture-accidentali.pdf>
2. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna. Direzione Sanità e politiche sociali: Linee di indirizzo e criteri d'uso dei dispositivi medici con meccanismo di sicurezza per la prevenzione di ferite da taglio o da puntura. Settembre 2013. [http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/DM\\_lines\\_TAGLIANTI.pdf](http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/DM_lines_TAGLIANTI.pdf)
3. Puro V, De Carli G, Segata A et al per SIROH. Aggiornamenti in tema di epidemiologia delle malattie infettive occupazionali trasmesse per via ematica. G Ital Med Lav Erg 32:3; 235-39, 2010.
4. Prevention of Sharps Injuries in the Hospital and Healthcare Sector European Biosafety Network Implementation Guidance Toolkit for EU Council Directive 2010/32/EU; January 2013; [www.epsu.org/IMG/pdf/EBN\\_Guidance\\_Toolkit\\_January\\_2013.pdf](http://www.epsu.org/IMG/pdf/EBN_Guidance_Toolkit_January_2013.pdf)
5. Council Directive 2010/EU, Official J Europ Un, L134/71. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ>
6. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, Yarasheski K. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. Clin Infect Dis 44:726-34, 2007.
7. Sibanda T. Needle stick injuries are a preventable healthcare hazard. BJOG 115:1579, 2008.
8. Rathod M, Saravolatz L, Pohlod D, Whitehouse F, Goldman J. Evaluation of the sterility and stability of insulin from multidose vials used for prolonged periods. Infect Control 6(12):491-4, 1985.
9. Christensen EA, Mordhorst CH, Jepsen OB. Assessment of risk of microbial contamination by use of multidose containers of injectable products. J Hosp Infect 20(4):301-4, 1992.
10. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/isolation2007.pdf>
11. Chlup R, Marsálek E, Bruns W. A prospective study of the hazards of multiple use of disposable syringes and needles in intensified insulin therapy. Diabet Med 7(7):624-27, 1990.
12. CDC. Transmission of hepatitis B and C viruses in outpatient settings-New York, Oklahoma, and Nebraska, 2000-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52(38):901-6, 2003.
13. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. Clin Infect Dis 38(11):1592-8, 2004.
14. MacIntosh OC, Sernyk S. Maintenance of sterility in multidose vials. N S Med Bull 46(9):189, 1967.
15. Insulin Pens Must Never Be Used for More than One Person: <http://www.cdc.gov/injectionsafety/clinical-reminders/insulin-pens.html>
16. Muscarella LF. Risk of Infections Associated with the Reuse of Insulin Pens; <http://endoscopereprocessing.com/2014/03/risk-infections-associated-reuse-single-patient-insulin-pens/>

17. Floch JPL, Lange F, Herbreteau C, Perlemuter L. Biologic material in needles and cartridges after insulin injection with a pen in diabetic patients. *Diabetes Care* 21:1502-1504, 1998.
18. Michelle L. Herdman, Chris Larck, Shelley Hoppe Schliesser, and Tomislav M. Jelic; Biological contamination of insulin pens in a hospital setting. *Am J Health-System Pharmacy* 70(14):1244-1248, 2013.
19. Food and Drug Administration. Insulin pens and insulin cartridges must not be shared; accessed 2010 Jan 20; [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149546.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149546.htm)
20. Food and Drug Administration. Don't share insulin pens between patients; accessed 2014 Jan 20; [www.accessdata.fda.gov/psn/prnterfull.cfm?id=126](http://www.accessdata.fda.gov/psn/prnterfull.cfm?id=126).
21. Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2014; [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it)
22. ISMP-Institute for Safe Medication Practices - Medication Safety Alert. Considering insulin pens for routine hospital use? 2008. [http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2013/ISMPSCSB2013-04\\_ALERT\\_InsulinPenHighRiskPractice.pdf](http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2013/ISMPSCSB2013-04_ALERT_InsulinPenHighRiskPractice.pdf)
23. Hirsch L, Klaff L, Bailey T, Gibney M, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm\32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin* 26:1531-41, 2010.
24. Strauss K, Hannet I, McGonigle J, Parkes JL, Ginsberg B, Jamal R, Frid F. Ultra-short (5 mm) insulin needles: trial results and clinical recommendations. *Pract Diabetes Intern* 6:22-5, 1999.
25. Lo Presti D, Ingegnesi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and injecting recommendations. *J Pediatr* 13(7):525-33, 2012.
26. K. Strauss and WISE Consensus Group. WISE recommendations to ensure the safety of injections in diabetes *Diabetes & Metabolism* 38:S2-S8, 2012.
27. Kreugel G, Keers JC, Jongbloed A, Verweij- Gjaltema AH, Woffenbuttel BHR. The influence of needle length on glycemic control and patient preference in obese diabetic patients. *Diabetes* 58:A117, 2009.
28. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, Lyness W. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin Ther* 26:1663-78, 2004.
29. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 48(2):121-5, 2011.
30. Heinemann L. Insulin Absorption from Lipodystrophic Areas: A (Neglected) Source of Trouble for Insulin Therapy? *J Diabetes Sci Technol* 4(3):750-3, 2010.
31. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Translational Endocrinol* 1(4):145-150, 2014.
32. Jagger J, Perry J, Gomaa A, Phillips EK. The impact of U.S. policies to protect healthcare workers from blood borne pathogens: The critical role of safety-engineered devices. *J Infect Pub Health* 1:62-71, 2008.
33. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, Maaten JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size for SC insulin administration on metabolic control and patient acceptance. *Europ Diab Nursing* 4:1-5, 2007.
34. Norma UNI EN ISO 23908. <http://store.uni.com/magento-1.4.0.1/index.php/norme/root-categorie/11/11-040/11-040-25/en-iso-23908-2011.html>
35. Edition World Health Organization 2011. Available on the WHO web site ([www.who.int](http://www.who.int)) WHO Patient Safety Curriculum Guide Multi-professional. <http://www.who.int/patientsafety/education/curriculum/en/>
36. Standard DDD World Health Organization. Defined Daily Dose in Canadian Drug Utilization and Cost Analyses. The Patented Medicine Prices Review Board, Ottawa 2010. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/Publications/Analytical%20Studies/NPDUIS-WHO-DDD-e.pdf>
37. Bruno A et al. L'Iperglicemia in ospedale. Pacini Editore, Pisa 2008; n/a: 1-56.
38. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero: dati SDO 2012. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2094\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2094_allegato.pdf)
39. Legge 8 aprile 1998, n. 94. "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria". *Gazzetta Ufficiale* n. 86 del 14 aprile 1998. <http://www.camera.it/parlam/leggi/98094l.htm>
40. Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158. Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. <http://www.cgil.it/DBLEGISLATIVO/Parte%20II/dl%20158.pdf>
41. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm>
42. Ministero della Salute. Raccomandazione n.7 dell'8 marzo 2013. Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica. [http://buonepratiche.agenas.it/documents/recommendations/Racc.07\\_Farmaci.pdf](http://buonepratiche.agenas.it/documents/recommendations/Racc.07_Farmaci.pdf)
43. Cecchi A, Valent F, Chiandetti R, Cavarape A, Battello C, Troncon M. Utilizzo di penne di insulina in ospedale: criteri di appropriatezza economica e terapeutica. Abstract 0646. Congresso Nazionale SIFO 2011. *Giornale italiano di Farmacia clinica*, 25, 3, 2011. <http://www.infologic.it/navfarma/download/sifo2011/sifo2011-06.pdf>
44. Cazzaniga S, De Carli G, Sossai Di, Mazzei L, Puro V. Il costo delle ferite accidentali da aghi in ambiente ospedaliero e l'impatto dei dispositivi di sicurezza per la prevenzione dal rischio di puntura accidentale. *MECOSAN* 58:71-88, 2006.
45. Roudot-Thoraval F, Montagne O, Schaeffer A, Dubreuil-Lemaire ML, Hachard D, Durand-Zaleski I. Costs and benefits of measures to prevent needlestick injuries in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20(9):614-7, 1999.
46. Glennard AH, Persson U. Costs associated with sharps injuries in the Swedish health care setting and potential cost savings from needle-stick prevention devices with needle and syringe Scand J Infect Dis 41:96-302, 2009.
47. SIROH (Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV) Monitoraggio di 16 ospedali 2003-2006 in: De Carli G. et al., *Needlestick-prevention devices: we should already be there*, *J Hosp Infect* (2008).
48. FNOM Ceo. Codice di deontologia medica. [www.fnomceo.it/fnomceo/showVoceMenu.2puntOT?id=5](http://www.fnomceo.it/fnomceo/showVoceMenu.2puntOT?id=5)
49. Legge 27 dicembre 2006, n. 296. "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007)" *Gazzetta Ufficiale* n. 299 del 27 dicembre 2006 - Supplemento ordinario n. 244. <http://www.parlamento.it/parlam/leggi/06296l.htm>

50. Gazzetta Ufficiale, n 360 del 28 dicembre 1978 Decreto Legislativo n. 833. Istituzione del servizio sanitario nazionale. <http://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stat:legge:1978;833>
51. Codice deontologico del farmacista. Ordine dei Farmacisti. <http://salute24.ilsole24ore.com/files/cache/17574/codice-deontologico-farmacisti-pdf.pdf>
52. Eli Lilly. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000088/WC500050332.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf)
53. Sanofi Aventis. Apidra: riassunto delle caratteristiche del prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000557/WC500025250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf)
54. Nordisk Novorapid Flexpen (riassunto delle caratteristiche del prodotto). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000258/WC500030372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf)
55. Position Paper AMD-SID-SIEDP sugli analoghi rapidi dell'insulina. 2012. [http://www.aemmedi.it/files/Linee-Luida\\_Raccomandazioni/2012/AMD\\_SID\\_SIEDP\\_analoghi\\_insuline.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-Luida_Raccomandazioni/2012/AMD_SID_SIEDP_analoghi_insuline.pdf)
56. Legge 16 novembre 2001, n. 405, "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria". Gazzetta Ufficiale n. 268 del 17 novembre 2001. <http://www.camera.it/parlam/leggi/01405l.htm>
57. Legge 17 dicembre 2012, n. 221. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 ottobre 2012, n. 179, recante ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese. (12G0244) (GU Serie Generale n.294 del 18-12-2012 - Suppl. Ordinario n. 208). <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/12/18/012G0244/sg>
58. ASP Catania RG-DFARM-01 - Regolamento gestione farmaci. <https://www.aspct.it/organizzazione/u-o-sistema-qualit-aziendale/elenco-procedure-attive.aspx>
59. ASL Viterbo. Gestione del rischio clinico legato alle terapie. Il percorso sicuro del farmaco dall'approvvigionamento allo stoccaggio. [http://www.asl.vt.it/gestRisk/riskManag/Documentazione/pdf/Gestione\\_farmaco\\_AUSL\\_VT.pdf](http://www.asl.vt.it/gestRisk/riskManag/Documentazione/pdf/Gestione_farmaco_AUSL_VT.pdf)
60. AO Garbagnate Milanese. Gestione del farmaco. file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrator/Downloads/AO%20Garbagnate%20Milanese\_Gestione\_farmaco%20(1).pdf
61. Indirizzi per la gestione in Reparto ospedaliero di terapie croniche con farmaci di proprietà di pazienti ricoverati. Deliberazione della Giunta Regionale 25 ottobre 2010, n. 29-865. Regione Piemonte - Bollettino Ufficiale N. 45 del 11/11/10. [http://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2010/45/attach/dgr\\_00865\\_830\\_25102010.pdf](http://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2010/45/attach/dgr_00865_830_25102010.pdf)
62. Linee di indirizzo per la gestione clinica dei farmaci. Revisione del documento "Procedura regionale per la gestione clinica dei farmaci - Rev. 02-2010" Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale E-R. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/linee-di-indirizzo-per-la-gestione-clinica-dei-farmaci.-revisio-ne-del-documento-procedura-regionale-per-la-gestione-clinica-dei-farmaci-rev.-02-2010>
63. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 37:S14-S80, 2014.
64. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-591.
65. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:16-38, 2012.
66. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32:1119-1131, 2009.
67. Healy SJ, Black D, Harris C, et al. Inpatient Diabetes Education Is Associated With Less Frequent Hospital Readmission Among Patients With Poor Glycemic Control. *Diabetes Care* 36:2960-2967, 2013.
68. Codice deontologico dell'infermiere 2012. <http://www.ipasvi.it/norme-e-codici/deontologia/il-codice-deontologico.htm>

## Appendice

### Confronto siringhe vs penne su accuratezza e precisione del prelievo di insulina in ambiente ospedaliero

- Le penne da insulina sono più precise delle siringhe, con rilevanza clinica solo per dosi inferiori a 5 UI e con rilevanza praticamente priva di significato clinico per dosi superiori a 5UI.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Le penne da insulina sono raccomandate per uso pediatrico o in soggetti adulti con alta sensibilità all'insulina che praticano sistematicamente dosi  $\leq 5$ UI.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Il personale infermieristico deve essere adeguatamente formato sulle corrette tecniche di iniezione sia con le penne che con le siringhe da insulina.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

- Il personale infermieristico deve essere formato all'utilizzo di strumenti e procedure per la riduzione del rischio di puntura accidentale nonché all'uso e smaltimento sia di penne che di siringhe da insulina.

Forza della raccomandazione A: Livello di Prova 1

#### Commento

Fin dall'introduzione delle penne per la somministrazione dell'insulina intorno al 1985<sup>(1)</sup> sono stati evidenziati i vantaggi in termini di precisione e gradimento dei pazienti e degli operatori sanitari. Tuttavia tali parametri hanno rilevanza e ricadute diverse a seconda del setting assistenziale in cui vengano considerati<sup>(1)</sup>. Teoricamente accuratezza e precisione nel prelievo della dose di insulina sono maggiori con le penne che con le siringhe utilizzate in ambiente ospedaliero<sup>(1,2)</sup>. La deviazione da una dose teorica è maggiore per dosi inferiori a 5 UI, potendo arrivare al 4,5% della dose totale nelle mani di piccoli pazienti o dei loro parenti<sup>(3)</sup> e a 0,6 UI nelle mani di personale infermieristico<sup>(5)</sup>; è stata inoltre riscontrata una variazione non significativa rispetto alla dose teorica da prelevare, variabile da 0,3 a 0,7 UI, rispettivamente per dosi di 25UI; da 0,4 a 0,9, rispettivamente per dosi di 43 UI; variazione significativa ( $p < 0,05$ ) per dosi di 79 UI di insulina per variazioni da 0,5 a 1,7 UI, rispettivamente<sup>(1)</sup>. Se per dosi inferiori a 5UI il delta può avere rilevanza clinica, invece per dosi maggiori le differenze riscontrate hanno scarsa o nulla rilevanza clinica<sup>(1,4)</sup>.

Inoltre, va considerato che la metodologia utilizzata in questi studi è la pesata di precisione e quindi considera il **prelievo della dose di insulina** ma non tiene conto delle **dosi di fatto iniettate**, che possono soffrire di un'altra fonte di variabilità incontrollabile e dipendete dall'osservanza o meno della regola di mantenere pigiato per 10 o più secondi il pistone della penna da insulina a fine somministrazione e prima di estrarre l'a-

go dalla pelle<sup>(5)</sup>. Ulteriori dati relativi alla soddisfazione dei pazienti per l'uso di penne piuttosto che di siringhe da insulina sono riferiti all'uso personale che i pazienti fanno dei devices iniettivi e non al setting assistenziale ospedaliero dove la somministrazione dell'insulina viene fatta da personale sanitario<sup>(6-12)</sup>.

Per poter garantire la massima precisione del prelievo e della somministrazione di insulina il personale sanitario deve essere addestrato ad un corretto uso sia di siringhe che di penne da insulina, conoscendo e comprendendo il significato clinico e le ricadute delle corrette tecniche iniettive<sup>(13-17)</sup>. Deve inoltre essere formato al rispetto delle procedure di sicurezza tanto nell'uso di devices di sicurezza che di procedure per la manipolazione e lo smaltimento di aghi, siringhe e pungidito<sup>(18-24)</sup>. Il personale sanitario operante in ospedale deve acquisire le competenze per poter educare i pazienti ad un corretto uso dei vari dispositivi per l'iniezione di insulina<sup>(12,25)</sup>.

#### Definizioni

L'**accuratezza** esprime l'assenza di errori sistematici nella misura della dose prelevata.

Una misura è tanto più **precisa** quanto più i singoli valori misurati **ripetutamente** si concentrano intorno alla media della serie di misure effettuate.

#### Per approfondimento

**Indicazioni di corretta pratica clinica per l'uso dei flaconi di insulina** secondo il Position Statement OSDI 2011/2012 su "Somministrazione di Insulina: aspetti tecnici e educativi" reperibile on line all'indirizzo: [http://www.osdi.it/Uploads/Raccomandazioni/Raccomandazioni\\_01.pdf](http://www.osdi.it/Uploads/Raccomandazioni/Raccomandazioni_01.pdf)

#### BIBLIOGRAFIA

- Pfützner A, Bailey T, Campos C, Kahn D, Ambers E, Niemeyer M, Guerrero G, Klonoff D, Nayberg I. Accuracy and preference assessment of prefilled insulin pen versus vial and syringe with diabetes patients, caregivers, and healthcare professionals. *Curr Med Res Opin* 29(5):475-81, 2013.
- Asakura T, Seino H, Nakano R, Muto T, Toraiishi K, Sako Y, Kageyama M, Yohkoh N. A comparison of the handling and accuracy of syringe and vial versus prefilled insulin pen (FlexPen). *Diabetes Technol Ther* 11(10):657-61, 2009.
- Lteif AN, SchwenkWF Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(1):137-40, 1999.
- Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R; FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients

- with type 1 or 2 diabetes mellitus. *ClinTher* 25(11):2836-48, 2003.
5. Gnanalingham MG, Newland P, Smith CP. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. *Arch Dis Child* 79(1):59-62, 1998.
  6. Asche CV, Shane-McWhorter L, Raparla S. Health economics and compliance of vials/syringes versus pen devices: a review of the evidence. *Diabetes Technol Ther* 12 Suppl 1:S101-8, 2010.
  7. Pearson TL. A practical review of insulin pen devices. *EMJ Diabet* 2:58-64, 2014.
  8. Ahmann A, Szeinbach SL, Gill J, Traylor L, Garg SK. Comparing patient preferences and healthcare provider recommendations with the pen versus vial-and-syringe insulin delivery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 16(2):76-83, 2014.
  9. Bohannon NI, Bergenstal R, Cuddihy R, Kruger D, List S, Massaro E, Molitch M, Raskin P, Remtema H, Strowig S, Whitehouse F, Brunelle RL, Dreon D, Tan M. Comparison of a novel insulin bolus-patch with pen/syringe injection to deliver mealtime insulin for efficacy, preference, and quality of life in adults with diabetes: a randomized, crossover, multicenter study. *Diabetes Technol Ther* 13(10):1031-7, 2011.
  10. Xie L, Zhou S, Wei W, Gill J, Pan C, Baser O. Does pen help? A real-world outcomes study of switching from vial to disposable pen among insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 15(3):230-6, 2013.
  11. Luijck YM and DeVries JH. Dosing Accuracy of Insulin Pens Versus Conventional Syringes and Vials. *Diabetes Technology & Therapeutics* 12(S1): S-73-S-77, 2010.
  12. Campos C, Lajara R, Deluzio T. Usability and preference assessment of a new prefilled insulin pen versus vial and syringe in people with diabetes, physicians and nurses. *Expert OpinPharmacother* 13(13):1837-46, 2012.
  13. Gillian Kreugel, Joost C. Keers, AlledJongbloed, Anneke H. Verweij-Gjaltema, Bruce H.R. Wolffenbuttel. The Influence of Needle Length on Glycemic Control and Patient Preference in Obese Diabetic Patients. Abstract No: 440-P American Diabetes Association. *Diabetes*, Vol. 58, Supplement 1, 2009.
  14. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, Bailey TS. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin* 26(6):1531-41, 2010.
  15. De Coninck CI, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet JP, Tubiana N, Strauss K. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J Diabetes* 2(3):168-79, 2010.
  16. Hansen BI, Matytsina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. *Expert Opin Drug Deliv* 8(10):1395-406, 2011.
  17. Miwa T, Itoh R, Kobayashi T, Tanabe T, Shikuma J, Takahashi T, Odawara M. Comparison of the effects of a new 32-gauge x 4-mm pen needle and a 32-gauge x 6-mm penneedle on glycemic control, safety, and patient ratings in Japanese adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 14(12):1084-90, 2012.
  18. Armadans Gil L, Fernández Cano MI, Albero Andrés I, AngléMellado ML, Sánchez García JM, CampinsMartí M, VaquéRafart J. Safety-engineered devices to prevent percutaneous injuries: cost-effectiveness analysis on prevention of high-risk exposure. *Gac Sanit* 20(5):374-81, 2006.
  19. Jagger J, Perry J, Goma A, Phillips EK. The impact of U.S. policies to protect healthcare workers from blood-borne pathogens: the critical role of safety-engineered devices. *J Infect Public Health* 1(2):62-71, 2008.
  20. Brusaferrro S1, Calligaris L, Farneti F, Gubian F, Londero C, Baldo V. Educational programmes and sharps injuries in health care workers. *Occup Med (Lond)*. 2009 Oct;59(7):512-4. doi: 10.1093/occmed/kqp112. Epub 2009 Aug 25.
  21. Jagger J, Perry J, Phillips E K, Parker G. Moving the sharps safety agenda forward in the united states: consensus statement and call to action: Consensus Statement and Call to Action 2010. International Healthcare Worker Safety Center, University of Virginia. <http://www.health-system.virginia.edu/pub/epinet/ConsensusStatementOnSharpsInjuryPrevention.pdf>
  22. Brussels, 8 March 2010. New legislation to reduce injuries for 3.5 million healthcare workers in Europe [http://ec.europa.eu/employment\\_social/dsw/public/displayRecord.do?id=5136](http://ec.europa.eu/employment_social/dsw/public/displayRecord.do?id=5136)
  23. Linee di indirizzo e criteri d'uso dei dispositivi medici con meccanismo di sicurezza per la prevenzione di ferite da taglio o da punta. Settembre 2013. Direzione generale sanità e politiche sociali <http://www.saluter.it/ssr/aree-dellassistenza/assistenzafarmaceutica/dispositivi-medici>
  24. Lavoie MC, Verbeek JH, Pahwa M Devices for preventing percutaneous exposure injuries caused by needles in healthcare personnel (Review) The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2014, Issue 3 <http://www.thecochranelibrary.com>
  25. Costigliola V, Frid A, Letondeur C, Strauss K. Needlestick injuries in European nurses in diabetes. *Diabetes Metab* 38Suppl 1:S9-14, 2012. doi: 10.1016/S1262-3636(12)70976-X.



## Documento su SGLT2 inibitori

*a cura del*

### **Gruppo di Lavoro Appropriatazza terapeutica**

*Coordinatore* Roberta Assaloni

*Componenti* Gerardo Corigliano, Annalisa Giancaterini, Giampaolo Magro,  
Felice Strollo, Franco Tuccinardi

*Consulenti esterni* Maria Calabrese, Riccardo Candido, Antonio Ceriello,  
Miryam Ciotola, Katherine Esposito, Pier Maria Miniussi,  
Antonio Nicolucci, Laura Tonutti

*Referente CDN* Maria Chantal Ponziani

- 
1. Presentazione, *Roberta Assaloni*
  2. Appropriatazza terapeutica e nuovi farmaci. *Roberta Assaloni*
  3. SGLT2 inibitori, *Maria Chantal Ponziani*
  4. Terapia personalizzata del diabete di tipo 2: rationale d'impiego degli SGLT2, *Marco Gallo*
  5. Il pieghevole dell'Appropriatazza terapeutica, *Felice Strollo*

## Documento su SGLT2 inibitori

A cura del Gruppo di Lavoro Appropriatezza terapeutica



### Gruppo di Lavoro Appropriatezza Terapeutica

**Coordinatore**

*Roberta Assaloni*

**Componenti**

*Gerardo Corigliano*

*Annalisa Giancaterini*

*Giampaolo Magro*

*Felice Strollo*

*Franco Tuccinardi*

**Consulenti esterni**

*Maria Calabrese*

*Riccardo Candido*

*Antonio Ceriello*

*Miryam Ciotola*

*Katherine Esposito*

*Pier Maria Miniussi*

*Antonio Nicolucci*

*Laura Tonutti*

**Referente CDN**

*Maria Chantal Ponziani*



Roberta Assaloni



Gerardo Corigliano



Annalisa Giancaterini



Giampaolo Magro



Felice Strollo



Franco Tuccinardi



Maria Chantal Ponziani

### Presentazione del documento

Il Gruppo Appropriatezza terapeutica nasce come gruppo a progetto nel 2013 con l'obiettivo di individuare e mettere in atto strategie per migliorare l'appropriatezza terapeutica in diabetologia. Nell'ambito di questa progettualità il gruppo ha prodotto delle attente revisioni di letteratura e dei dati relativi in particolare agli ultimi farmaci resi disponibili per la cura del diabete. Tali lavori si caratterizzano per la modalità di fondo utilizzata per l'analisi dei farmaci in oggetto ovvero formulate in maniera tale da favorire il processo logico mentale dello specialista finalizzato a tracciare un corretto iter decisionale personalizzato sul paziente atto a garantire l'appropriatezza della scelta, ovvero farmaco giusto per il paziente giusto, al momento giusto, nel contesto giusto, dallo specialista giusto!

Nel caso specifico dell'immissione in commercio di una nuova classe di farmaci, l'impegno del gruppo è stato quello di analizzare in dettaglio le caratteristiche delle molecole stesse viste dal punto di vista dell'appropriatezza, seguendo il processo valutativo finalizzato al raggiungimento della scelta terapeutica migliore ovvero con il miglior bilancio rischio/beneficio, per il raggiungimento del miglior risultato, con la maggior probabilità di persistere nel tempo in un'ottica di sostenibilità economica e organizzativa. Vista la stretta continuità con la personalizzazione della terapia abbiamo voluto intergere il nostro lavoro con la sinergica e imprescindibile valutazione del Gruppo della terapia personalizzata.

Nell'ottica poi di fornire strumenti per favorire il percorso logico per giungere a una scelta appropriata abbiamo prodotto un pieghevole che abbiamo voluto fosse un strumento semplice da tenere sulla scrivania, in cui si possono trovare rapidamente tutti gli elementi essenziali da considerare di fronte alla scelta di un farmaco per garantirne l'appropriatezza rispetto alle caratteristiche del paziente.

## Appropriatezza terapeutica e nuovi farmaci



R. Assaloni<sup>1</sup>, G. Corigliano<sup>2</sup>, A. Giancaterini<sup>3</sup>, G. Magro<sup>4</sup>,  
M.C. Ponziani<sup>5</sup>, F. Strollo<sup>6</sup>, F. Tuccinardi<sup>7</sup>  
r.assaloni@gmail.com

<sup>1</sup>SOS di Diabetologia, AAS2 Bassa Friulana-Isontina; <sup>2</sup>Servizio Diabetologia AID, Napoli; <sup>3</sup>UOS Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; <sup>4</sup>UOS Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo; <sup>5</sup>UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU Maggiore della Carità, Novara; <sup>6</sup>UOC Diabetologia e Dietologia, ASL RME; <sup>7</sup>UOC Diabetologia Endocrinologia, P.O. Gaeta, Azienda USL Latina

**Parole chiave:** Appropriatezza, Terapia personalizzata, Diabete, Sostenibilità

**Keywords:** Appropriateness, Personalization of the therapy, Diabetes, Sustainability

Il Giornale di AMD, 2015;18; 2S:23-24

### Riassunto

*Il Piano Sanitario Nazionale ci richiama alla crescente necessità di fornire prestazione appropriate al fine di garantire qualità, equità e sostenibilità di cura. Garantire una prestazione appropriata vuol dire da un lato un'ottima conoscenza dell'EBM e delle linee guida e dall'altro un'appropriata fenotipizzazione del paziente, ovvero individuazione del pattern glicemico, ma anche delle comorbidità che possono influenzare la scelta terapeutica e delle condizioni psico-sociali che influenzano l'aderenza. Da questi presupposti un primo requisito per una gestione appropriata è la conoscenza dettagliata delle caratteristiche di un farmaco tale da adattarle alle esigenze cliniche e personali del paziente. Ciò diventa ancor più importante qualora si affacci nel proprio repertorio di opzioni terapeutiche una nuova categoria di farmaci di cui è necessario una corretta conoscenza per l'appropriata collocazione prescrittiva.*

### Summary

*The National Health Plan reminds us of the growing need to provide appropriate performance to ensure quality, equity and sustainability of care. Ensuring the appropriateness of performance means on the one hand an excellent knowledge of EBM and guidelines and on the other appropriate patient's phenotyping, this means identification of glycemic patterns, but also identification of comorbidity that may influence the choice of treatment and psycho-social conditions that influence adherence. Starting from these basis a first requirement for a proper management is the detailed knowledge of drug's characteristics to adapt to the patient's clinical and personal needs. This becomes even more important if a new class of drugs appears in your repertoire of treatment options with need of a proper understanding for the appropriate prescriptive placement.*

L'appropriatezza terapeutica è un termine relativamente nuovo per la cultura sanitaria del nostro paese. Fino al 1997 il termine non era contemplato nelle norme giuridiche, però poi, in breve tempo, è divenuto un principio guida ed un obiettivo prioritario per i Servizi Sanitari del nostro Paese.

Il termine appropriatezza entra nell'ambito sanitario nel 1998 quando è citato nel Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 in questo contesto: "l'ampia varietà nella risposta assistenziale rinvia a problemi di appropriatezza

nell'utilizzazione delle risorse e a potenziali iniquità nell'accesso e nell'utilizzazione dei servizi sanitari".

Il Decreto Legge 299 del 1999 all'articolo 1 comma 2 che traccia le norme per la razionalizzazione della Spesa Sanitaria sottolinea come "Il Servizio sanitario nazionale assicura... i livelli essenziali e uniformi di assistenza definiti dal Piano sanitario nazionale nel rispetto dei principi della dignità della persona umana, del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse".

Nello stesso decreto si ribadisce poi come: "Sono esclusi dai livelli assistenziali erogati dal SSN le tipologie di assistenza, i servizi e le prestazioni sanitarie che: non soddisfano il principio dell'efficienza e dell'appropriatezza, ovvero la cui efficacia non è dimostrabile in base alle evidenze scientifiche disponibili o sono utilizzati per soggetti le cui condizioni cliniche non corrispondono alle indicazioni raccomandate"<sup>(1)</sup>.

L'appropriatezza terapeutica si configura pertanto come elemento essenziale per garantire l'equità e nel contempo la sostenibilità delle cure.

### Cosa si intende per appropriatezza terapeutica?

Le prime definizioni risalgono agli anni '70 quando l'appropriatezza veniva definita come: "il grado in cui le conoscenze e le tecniche disponibili sono usate bene o male, nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute" in una visione centrata unicamente all'atto medico e all'obiettivo ultimo della cura<sup>(2)</sup>. Il concetto si arricchisce poi della necessità di valutazione del rapporto rischio/beneficio della cura nella definizione di Robert H. Brook del 1994 in cui si dice che "sono da considerarsi appropriate le cure per le quali i benefici risultano ragionevolmente superiori ai rischi"<sup>(3)</sup>.

Nel 2000 anche l'OMS ha definito l'appropriatezza come: "Un determinato intervento sanitario viene indicato come appropriato se il beneficio atteso in termini di salute è superiore ai possibili effetti negativi previsti, con un margine sufficiente a giustificarne la scelta" privilegiando anch'essa, dunque, il rapporto beneficio/rischio<sup>(4)</sup>.

Entrambe le definizioni si limitano a definire l'appropriatezza in relazione alla sua efficacia e alle indicazioni rispetto al bisogno tralasciando gli aspetti organizzativi e temporali che sono però elementi cruciali per garantire equità e sostenibilità delle cure.

La completa definizione del termine appare nei quaderni del Ministero della Salute di luglio-agosto 2011. Vi si dice che: "in generale, un intervento sanitario è appropriato quando è di efficacia provata da variabili livelli di evidenza, è prescritto appropriatamente al paziente, nel momento giusto e per un'adeguata durata e gli effetti sfavorevoli sono accettabili rispetto ai benefici" e l'appropriatezza professionale deve coniugarsi inoltre con quella organizzativa: "intesa come utilizzazione della giusta quantità di risorse professionali e logistiche". "L'appropriatezza organizzativa consente che le modalità di erogazione della prestazione utilizzino il giusto e l'adeguato impiego delle risorse professionali ed economiche a parità di sicurezza ed efficacia terapeutica. L'appropriatezza clinica, professionale e organizzativa sono elementi che finiscono per influenzarsi reciprocamente"<sup>(5)</sup>.

Perseguire una scelta terapeutica appropriata richiede pertanto una sistematica valutazione degli elementi atti a garantire la scelta giusta per il paziente giusto al momento giusto nel contesto giusto.

## Gli elementi necessari a una scelta terapeutica appropriata

Gli elementi alla base della scelta appropriata sono: il bisogno di salute, le possibilità terapeutiche, il bilanciamento rischi/benefici.

**Bisogno di salute.** È importante inquadrare il bisogno specifico del paziente in funzione della diagnosi clinica. Per il diabete significa dal punto di vista più strettamente medico la individuazione dei **target glicemici personalizzati** adeguati ad età e comorbidità. Dal punto di vista del paziente va confrontata **intensità e durata del trattamento** nella sua globalità, intesa come necessità di somministrazioni quotidiane di farmaco e di monitoraggio glicemico, con le preferenze e le scelte individuali del paziente stesso. Tutto ciò andrà ad incidere nel caso specifico della patologia cronica e del diabete con l'aderenza a lungo termine alla terapia.

**Possibilità terapeutiche:** avere chiare le opzioni terapeutiche è cruciale nel guidare la scelta farmacologica. Dei singoli principi attivi il professionista deve conoscere la **potenza** ovvero il grado di efficacia nell'ottenimento del risultato, i **rischi** legati al trattamento bilanciati rispetto ai benefici (ad es. il rischio ipoglicemico in relazione al raggiungimento dell'obiettivo glicemico fissato e in relazione alle possibili conseguenze dell'ipoglicemia nel paziente), i **costi** del trattamento al fine di garantire la sostenibilità e l'equità delle cure (offrire il trattamento a costi più elevati a chi ha la maggior probabilità di rispondere al fine di evitare spreco di risorse e minor disponibilità per futuri pazienti), effettiva **aderenza e persistenza** al trattamento elementi cruciali legati al raggiungimento degli obiettivi.

**Rapporto rischio/beneficio.** Di ogni farmaco, classe di farmaci, deve essere chiaro il profilo di sicurezza ed efficacia, ovvero: 1) prevalenza della condizione da trattare, 2) conseguenze e rischi del mancato trattamento, 3) riduzione del rischio e miglioramento della

prognosi in relazione al trattamento, 4) incidenza e gravità degli effetti collaterali e delle possibili interazioni farmacologiche, 5) potenziali disabilità derivanti dalle reazioni avverse/ effetti collaterali<sup>(6)</sup>.

La scelta terapeutica sarà tanto più appropriata quanto più, valutati gli elementi di cui sopra, risponde a criteri di *efficacia* (misura della corrispondenza tra risultati ottenuto e obiettivi fissati) ed *efficienza* (rapporto tra prodotti ottenuti e risorse utilizzate).

## Appropriatezza in diabetologia

Ad oggi sono noti 8 meccanismi fisiopatologici alla base della patologia diabetica e le diverse categorie di farmaci a disposizione agiscono ciascuno su vie diverse. Individuare il principale meccanismo coinvolto della patologia aiuta a mirare la scelta farmacologica in termine di efficacia. Efficacia ed efficienza richiedono quindi una fenotipizzazione attenta del paziente prima dell'avvio di terapia. La fenotipizzazione permette di individuare gli elementi che garantiscono nel modo più efficace ed efficiente di raggiungere i risultati. Gli elementi relativi al meccanismo fisiopatologico, al profilo glicemico, al profilo di rischio, comorbidità ... rientrano nella valutazione. Fenotipizzare permette inoltre di fissare gli obiettivi glicemici più adatti alla situazione clinica<sup>(7,8)</sup>.

A questo punto obiettivi e fenotipo vanno confrontati con l'offerta farmacologica disponibile di cui dobbiamo conoscere:

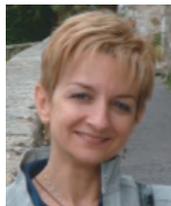
- potenza → quanto mi permette di raggiungere l'obiettivo
- profilo di azione → possibile meccanismo fisiopatologico, maggiore efficacia su pre o post-prandiale
- profilo di sicurezza → effetti collaterali/reazioni avverse da confrontare con comorbidità, terapie concomitanti
- tollerabilità → intesa anche come sostenibilità effettiva della terapia: numero di somministrazioni, necessità di controlli da confrontare con le attitudini del paziente
- costi → individuazione del paziente più probabilmente responder al fine di razionalizzare la spesa ottimizzando gli obiettivi.

Quindi di fronte a una nuova categoria di farmaci lo sforzo è quello di acquisire tutti gli elementi che garantiscono la scelta appropriata, che non vuol dire solo una scelta secondo EBM o Linee guida, ma una scelta a 360° che comprenda anche aspetti gestionali, di aderenza ed economici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° 165 del 16/07/1999 Suppl Ord n. 132/L.
2. Donabedian A. Aspects of Medical care administration. Harvard University Cambridge, Massachusset 1974.
3. Brook RH. Appropriateness: the next frontier. Br Med J 308:218, 1994.
4. World Health Organization. Appropriateness in health care service. Report on a WHO workshop, Kblenz, Germany; 23-25 March 2000.
5. Quaderni Ministero della Salute n. 10, luglio-agosto 2011.
6. Wright J. Development and importance of health needs assessment. Br Med J 316:1310-3, 1998.
7. Ceriello A, Gallo M, Candido R et al. Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. Pharmgenomics Pers Med 7: 129-136, 2014.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Diabetes Care 38:140-149, 2015.

## SGLT2 inibitori



M.C. Ponziani<sup>1</sup>, R. Assaloni<sup>2</sup>, G. Corigliano<sup>3</sup>, A. Giancaterini<sup>4</sup>, G. Magro<sup>5</sup>,  
F. Strollo<sup>6</sup>, F. Tuccinardi<sup>7</sup>  
mchantal.ponziani@gmail.com

<sup>1</sup>UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU Maggiore della Carità, Novara; <sup>2</sup>SOS di Diabetologia, AAS2 Bassa Friulana-Isontina; <sup>3</sup>Servizio Diabetologia AID, Napoli; <sup>4</sup>UOS Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; <sup>5</sup>UOS Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo; <sup>6</sup>UOC Diabetologia e Dietologia, ASL RME; <sup>7</sup>UOC Diabetologia Endocrinologia, P.O. Gaeta, Azienda USL Latina

**Parole chiave:** SGLT2, Glucotossicità, Meccanismi insulino-dipendenti, Calo di peso, Infezioni genitorinarie

**Keywords:** SGLT2, Glucose toxicity, Insulin-independent mechanism, Weight loss, Genitourinary infections

Il Giornale di AMD, 2015;18; 2S:25-41

### Riassunto

Gli inibitori del SGLT2 riducono il glucosio aumentandone l'escrezione. Questa nuova classe di farmaci per la cura del diabete blocca il riassorbimento del glucosio nei tubuli renali determinandone l'eliminazione dall'organismo. Gli inibitori del SGLT2 oltre a migliorare il compenso glicemico riducono il peso corporeo e la pressione arteriosa con basso rischio di ipoglicemia. Tuttavia la sicurezza a lungo termine specialmente riguardo alle infezioni genitorinarie, al rischio tumorale e cardiovascolare richiede ulteriori studi. Tutti questi aspetti clinici verranno trattati nella presente review.

### Summary

SGLT2 inhibitors lower glucose by enhancing its excretion. This novel class of drug for diabetes treatment blocks reabsorption in the renal tubules thus eliminating glucose from body. SGLT2 inhibitors in addition to improving glucose control reduce also body weight and blood pressure with a low risk of hypoglycemia. However long term safety especially as regards the genitourinary infections, cancer risk and cardiovascular risk requires further studies. All these clinical aspects will be studied in this review.

La nostra comprensione della fisiopatologia del diabete è progredita nel tempo. Attualmente sono stati identificati otto difetti fisiopatologici, definiti "inquietante otetto", coinvolti nello sviluppo del diabete<sup>(1)</sup>. Inclusi in questi otto difetti sono i reni e l'associata omeostasi renale del glucosio, che fino ad ora, erano stati trascurati<sup>(2)</sup>. Con l'avanzare delle conoscenze sull'influenza del rene nel metabolismo del glucosio è stata avviata la sperimentazione di farmaci capaci di migliorare il controllo glicemico attraverso la promozione della glicosuria<sup>(2)</sup>. L'obiettivo di questa revisione è quello di discutere il ruolo del rene nell'omeostasi del glucosio e valutare efficacia, sicurezza e importanza clinica di una nuova classe di farmaci: i sodio-glucosio co-transporter 2 (SGLT2) inibitori.

### Ruolo del rene nell'omeostasi glicidica

Gli individui sani hanno la capacità di mantenere le concentrazioni di glucosio plasmatico entro il range di 3,9-8,9

mmol/L (70-160 mg/dl) nonostante la loro dieta, a causa di un sistema di bilanciamento omeostatico tra produzione, riassorbimento e utilizzazione del glucosio<sup>(2)</sup>. Molti organi sono coinvolti nell'omeostasi del glucosio e i reni sono ormai riconosciuti esercitare un importante contributo sia nella produzione mediante gluconeogenesi sia nel riassorbimento del glucosio<sup>(2,3)</sup>. Il rene contribuisce all'omeostasi del glucosio filtrando e riassorbendo il glucosio stesso. In pazienti non diabetici circa 180 g di glucosio sono liberamente filtrati dai glomeruli ogni giorno, quantità che viene in sostanza completamente riassorbita nel tubulo contorto prossimale. Il glucosio, essendo un composto polare, per essere riassorbito o trasportato attraverso la cellula dal lume nel circolo ematico necessita di proteine di trasporto associate alla membrana plasmatica. Due famiglie di trasportatori sono coinvolte nel riassorbimento del glucosio: i trasportatori facilitati del glucosio (Gluts), che funzionano come trasportatori passivi e i cotrasportatori sodio-glucosio (SGLTs), che sono co-trasportatori attivi<sup>(2,3)</sup>. Ci sono due tipi di SGLTs: SGLT1, trasportatore a bassa capacità e alta affinità che si trova principalmente nell'intestino tenue, ma anche nel tubulo contorto prossimale renale e SGLT2, trasportatore ad elevata capacità e bassa affinità localizzato nel tubulo contorto prossimale<sup>(2,4)</sup>. SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio<sup>(2)</sup>. Il rimanente 10% di glucosio viene riassorbito dal SGLT1 nella parte terminale del tubulo contorto<sup>(5)</sup>. Una volta che la capacità (~ glucosio/minuto 350 mg) di questi trasportatori è saturata evento che si verifica per una concentrazione diglucosio nel sangue di circa 10,0-11,1 mmol/L (180-200 mg/dl) in individui sani, il glucosio comincia ad essere escreto nelle urine. Questa capacità di riassorbimento del glucosio aumenta nei soggetti diabetici a causa di una up-regulation di SGLT2 e GLUT2 nel tubulo prossimale, con conseguente iperglicemia e ridotta glicosuria<sup>(3)</sup>.

### Storia degli inibitori di SGLT2

Il concetto di inibire il riassorbimento del glucosio si è sviluppato dal momento della scoperta di malattie ereditarie e acquisite nelle quali la soglia plasmatica

renale del glucosio risultava alterata con conseguente abbondante escrezione di glucosio con le urine. Le due principali cause di glicosuria renale sono la glicosuria renale familiare (FRG), derivante da mutazioni di SGLT2 (incidenza di 1/20.000 persone negli Stati Uniti), e la sindrome da malassorbimento glucosio-galattosio (GGM), derivante da mutazioni di SGLT1 (circa 300 persone colpite ad oggi in tutto il mondo)<sup>(2,3,6,7)</sup>. A parte la rilevante glicosuria, i pazienti con FRG non presentano particolari problematiche cliniche e sono pertanto considerati avere una forma di glicosuria benigna. D'altra parte, i pazienti con GGM hanno spesso sintomi gastrointestinali severi (GI) che si manifestano entro i primi giorni dopo la nascita e sono la conseguenza dell'incapacità di assorbire glucosio e galattosio nel tratto intestinale, con diarrea grave e disidratazione, che può essere fatale se non viene avviata una dieta priva di glucosio e galattosio. La glicosuria in pazienti con GGM è molto mite, dimostrando che la maggioranza di riassorbimento renale del glucosio avviene attraverso SGLT2. Inoltre, sappiamo che i pazienti con FRG e glicosuria cronica sono generalmente sani e non presentano conseguenze negative, ad indicare che gli inibitori SGLT2 possono rappresentare un target molto interessante per la gestione del diabete mellito<sup>(2,3)</sup>.

Come accennato in precedenza, una volta che la capacità dei trasportatori SGLT2 è superata, il glucosio comincia a essere escreto nelle urine. Storicamente la glicosuria è stata considerata indicativa di scarso controllo glicemico. Tuttavia, a causa del particolare meccanismo dei SGLT2 inibitori l'inibizione del riassorbimento renale in presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio e la conseguente comparsa di glicosuria possono essere considerate un meccanismo di difesa grazie al quale il glucosio viene eliminato riducendo l'esposizione dei tessuti ai suoi effetti dannosi.

La florizina è stato il primo inibitore SGLT scoperto (nel 1835) ed è un composto naturale isolato dalla corteccia del melo. Agisce a livello renale aumentando l'escrezione di glucosio, ma non è adatta per l'uso clinico a causa della scarsa biodisponibilità orale e degli eventi avversi gastrointestinali, come la grave diarrea. È ormai noto che gli eventi avversi GI di questo composto sono attribuibili alla mancata specificità per SGLT2 e all'azione anche su SGLT1 presente prevalentemente nel piccolo intestino<sup>(2-4)</sup>.

Negli anni 80-90 sono stati effettuati numerosi studi con la florizina, che hanno dimostrato un effetto favorevole sia sulla secrezione sia sulla sensibilità insulinica verosimilmente per riduzione della glucotossicità<sup>(8)</sup>. Tali studi sono stati condotti su ratti pancreatectomizzati. In corso di test di tolleranza alimentare i ratti sottoposti a pancreatectomia presentano un significativo rialzo della glicemia e una risposta insulinica quasi assente. I ratti sottoposti a pancreatectomia e trattati con florizina presentano una completa normalizzazione dei valori glicemici. I ratti sottoposti a pancreatectomia e trattati con florizina, nei quali la florizina viene sospesa, presentano un rialzo della glicemia simile ai ratti pancreatectomizzati. Sottoponendo i ratti a clamp iperglicemico

si osserva: nei ratti di controllo sani l'attivazione della secrezione insulinica con tipico andamento bifasico; nei ratti sottoposti a pancreatectomia la perdita totale della prima fase e la grave compromissione della seconda fase e nei ratti sottoposti a pancreatectomia e trattati con florizina il ripristino della prima e della seconda fase di secrezione insulinica. Essendo i ratti pancreatectomizzati la secrezione insulinica non può tornare a livelli normali. Peraltro la risposta insulinica plasmatica per grammo di tessuto pancreatico residuo è normale nei ratti trattati con florizina<sup>(9)</sup>. Possiamo, pertanto, affermare che l'iperglicemia cronica in ratti con marcata riduzione della massa  $\beta$  cellulare compromette la capacità del tessuto residuo di rispondere ad uno stimolo glicidico acuto e che la cecità al glucosio riguarda la prima e la seconda fase della secrezione insulinica. Tutte le precedenti alterazioni sono reversibili con la correzione dell'iperglicemia effettuata utilizzando la florizina, inibitore del SGLT2 e quindi capace di provocare glicosuria. Inoltre lo studio della captazione del glucosio insulino-mediata in corso di clamp euglicemico ha evidenziato una completa normalizzazione della insulino-sensibilità nei ratti trattati con florizina. L'interruzione della florizina ripristina la condizione di insulino-resistenza<sup>(10)</sup>.

La scarsa biodisponibilità della florizina portò allo sviluppo di un derivato T1095A dotato di maggiore stabilità, ma ancora scarsamente selettivo per SGLT2 la cui sperimentazione venne interrotta dopo studi di fase 2. Successivamente sono stati sviluppati SGLT2 inibitori dotati di selettività sempre maggiore e che hanno completato tutte le fasi di sperimentazione e sono stati approvati dalle autorità regolatorie<sup>(2-5)</sup>. Gli SGLT2 inibitori finora studiati sono numerosi. Nella presente trattazione parleremo estesamente di dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, mentre faremo solo brevi cenni a ipragliflozin, sergigliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin e remogliflozin. Nel novembre 2012 l'EMA ha approvato la commercializzazione del dapagliflozin, mentre la FDA ha dato parere sfavorevole chiedendo studi di approfondimento della safety e approvato il farmaco successivamente nel gennaio 2014. Nel marzo 2013 la FDA ha approvato la commercializzazione di canagliflozin e nell'agosto 2014 di empagliflozin. L'EMA ha approvato il canagliflozin nel settembre 2013 ed empagliflozin nell'aprile 2014. Ipragliflozin è stato approvato per la commercializzazione in Giappone nel gennaio 2014. Luseogliflozin e tofogliflozin sono stati approvati per la commercializzazione nel marzo 2014 in Giappone.

Gli SGLT2 inibitori sono farmaci che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Pertanto agiscono riducendo la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducendo glicosuria con conseguente effetto di riduzione della glicemia. L'EMA ha al momento approvato per la commercializzazione canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin.

## Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche

### Dapagliflozin

Assunto oralmente, dapagliflozin ha una biodisponibilità del 75%, ed è rapidamente assorbito nel circolo sistemico<sup>(11)</sup>. È stata osservata una relazione dose-risposta: la glicosuria è indotta dopo la dose iniziale; la massima concentrazione plasmatica è stata dimostrata entro 2 ore<sup>(12)</sup>, la emivita di eliminazione è di 12.9 ore e dapagliflozin è legato per il 91% alle proteine plasmatiche<sup>(12)</sup>. Il metabolismo a composti inattivi avviene principalmente via glucuronidazione e la via del citocromo P450 è una via minore di clearance del farmaco<sup>(11)</sup>. L'eliminazione avviene soprattutto attraverso l'escrezione renale di metaboliti inattivi. Dapagliflozin non induce o inibisce gli isoenzimi CYP<sup>(12)</sup>. Il profilo farmacocinetico di dapagliflozin non è significativamente influenzato da età, genere, gruppo etnico e momento di somministrazione<sup>(12)</sup>.

### Canagliflozin

Canagliflozin è un inibitore selettivo per SGLT2 che riduce la soglia plasmatica renale per il glucosio di circa 80 mg/dl, aumentando la glicosuria<sup>(13)</sup>. A dosi più alte (300 mg/die o superiori), canagliflozin può anche inibire SGLT1 nell'intestino e rallentare l'assorbimento del glucosio postprandiale. La dose di 100 mg al giorno non sembra avere una affinità significativa per il recettore SGLT1<sup>(14)</sup>. Canagliflozin raggiunge il picco di concentrazione plasmatica entro 1-2 ore dopo somministrazione orale e i livelli di steady state sono raggiunti in 4 o 5 giorni<sup>(15)</sup>. Il farmaco presenta una biodisponibilità del 65% ed è altamente legato alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Dopo singola dose orale l'emivita è risultata 10,6 e 13,1 ore rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg. Il metabolismo avviene principalmente mediante glucuronidazione via uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi 1A9 (UGT1A9) e uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi B4 (UGT2B4) con formazione di metaboliti inattivi, eliminati per via renale. Il metabolismo di canagliflozin attraverso il citocromo P450 (CYP), è minimo, riducendo il rischio di interazioni farmacologiche. Circa il 33% dei metaboliti del canagliflozin viene eliminato per via renale e circa il 42% per via fecale<sup>(15)</sup>.

### Empagliflozin

Gli studi in vitro hanno dimostrato che empagliflozin è un potente ed altamente specifico inibitore di SGLT2 con una selettività 2500 volte superiore per SGLT2 rispetto a SGLT1<sup>(16)</sup>. Gli studi di farmacocinetica hanno evidenziato come empagliflozin sia rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e raggiunga il picco di concentrazione plasmatica approssimativamente dopo 1.33-3.00 ore. I livelli plasmatici declinano in modo bifasico con una rapida fase di distribuzione e una più lenta fase di eliminazione. L'emivita di eliminazione è di 13.1 ore. La maggior parte viene escreta per

via urinaria nelle prime 24 ore con circa 11-19% della dose escreta in forma inalterata<sup>(17)</sup>. Il cibo non determina rilevanti effetti sull'esposizione al farmaco<sup>(18)</sup>. Non sono state documentate rilevanti interazioni farmacologiche in grado di alterare farmacocinetica o farmacodinamica di empagliflozin<sup>(19,27)</sup>.

**Gli SGLT2 inibitori vengono somministrati per via orale. Presentano una biodisponibilità del 65-75% e il metabolismo avviene principalmente mediante glucuronidazione. Il metabolismo attraverso il citocromo P450 (CYP) è minimo, riducendo il rischio di interazioni farmacologiche.**

## Effetti glicemici

### Dapagliflozin

Dapagliflozin ha numerosi studi di Fase III che hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco in una vasta gamma di soggetti con diabete di tipo 2 trattati in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, SU, pioglitazone, metformina e SU, metformina e sitagliptin, e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali)<sup>(28,38)</sup>. Gli studi di fase III hanno esaminato anche dapagliflozin in particolari popolazioni come i soggetti con insufficienza renale di grado moderato (eGFR > 30 e < 59 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>), e quelli con malattia cardiovascolare documentata e ipertensione<sup>(38)</sup>.

In monoterapia dopo 12 e 24 settimane di trattamento la HbA1c si è ridotta di -0,72% e -0,77% con dapagliflozin 5 mg e di -0,85% e -0,89% con dapagliflozin 10 mg in diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati con dieta e esercizio fisico rispetto a placebo (-0,18%, e -0,23% P < 0.001). La glicemia a digiuno (FPG) si è ridotta di -19 mg/dl e -21 mg/dl con le due dosi di dapagliflozin (placebo -6 mg/dl, P 0.005 e 0.002 rispettivamente) alla 12 settimana e di -24 mg/dl e -28 mg/dl alla 24 settimana (placebo -4 mg/dl, P 0.0005 e <0.0001 rispettivamente). Sebbene non venga raggiunta la significatività statistica una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% rispetto al placebo (40%-44% e 51%-52% rispetto 32%). Dopo 102 settimane dapagliflozin alla dose di 5 e di 10 mg ha mantenuto la sua efficacia su HbA1c (-0,71% and -0,61% versus -0,17%) e glicemia a digiuno (-19 mg/dl e -27 mg/dl versus -6,8 mg/dl) rispetto al placebo<sup>(29,30)</sup>.

L'efficacia di dapagliflozin è stata confermata anche negli studi di add-on alla metformina. La riduzione iniziale della HbA1c alla 24 settimana con dapagliflozin 5 e 10 mg aggiunta alla metformina veniva mantenuta a 102 settimane e risultava maggiore rispetto al placebo (-0,58% and -0,78% versus 0,02%). La FBG si riduceva con entrambe le dosi e tale riduzione veniva mantenuta dopo 102 settimane e risultava superiore al placebo (-26 mg/dl e -24 mg/dl versus -10 mg/dl)<sup>(31)</sup>. Dapagliflozin titolato alla dose massimale associazione con metformina è risultato non inferiore alla glipizide alla massima dose tollerata. Inoltre dapagliflozin ha mante-

nuto tale effetto di riduzione della glicemia per l'intera durata dello studio (52 settimane), mentre la glicemia ha mostrato un aumento nel gruppo glipizide. L'effetto di riduzione della HbA1c si mantiene con dapagliflozin anche a 104 settimane, mentre l'effetto della glipizide tende a ridursi. (-0.32% versus -0.14%, rispettivamente)<sup>(32,33)</sup>. Dapagliflozin 5 mg o 10 mg una volta al giorno aggiunto a pioglitazone 30 mg/die ha significativamente ridotto, dopo 24 settimane e mantenuto fino a 48 settimane, la HbA1c rispetto al placebo (-0.95% e -1.21% contro -0.54%). Una rapida diminuzione della FPG viene osservata fin dalla prima settimana e mantenuta nelle 48 settimane di terapia (-23 e -33 mg/dl rispetto a 13 mg/dl) rispetto all'aggiunta di placebo<sup>(34)</sup>. Dapagliflozin aggiunto ad insulina con o senza altri OHAs determina una significativa riduzione della HbA1c rispetto a placebo in uno studio protratto per 48 settimane (insulina da sola -0.89% e -0.96% contro -0.50; insulina con OHAs -1.02% e -1.04% contro -0.44%). Il fabbisogno insulinico giornaliero aumentava nelle prime 48 settimane nel gruppo placebo (10.54 unità), mentre nessun incremento veniva osservato nel gruppo con dapagliflozin (-0.69 a 0.30 p < 0.001). Dapagliflozin ha migliorato il controllo glicemico, ha stabilizzato le dosi di insulina e ha ridotto il peso corporeo anche nello studio in add-on ad insulina versus placebo protratto per 104 settimane. In particolare la HbA1c si è ridotta di 0,6%-0,8% con dapagliflozin versus 0,4% con placebo. Nel gruppo placebo la dose di insulina è aumentata di 18.3 UI /die e il peso è aumentato di 1,8 Kg a 104 settimane. Nel gruppo dapagliflozin la dose di insulina è rimasta stabile e si è ottenuto un calo ponderale di 0,9-1,4 Kg<sup>(35-37)</sup>.

## Canagliflozin

Canagliflozin ha numerosi studi di Fase III che hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco in una vasta gamma di soggetti con diabete di tipo 2 trattati in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, SU, metformina e SU, metformina e pioglitazone, e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali)<sup>(39,46)</sup>. Gli studi di fase III hanno esaminato anche canagliflozin in particolari popolazioni come i soggetti con insufficienza renale (eGFR > 30 e < 50 mL / minuto/1,73 m<sup>2</sup>), gli anziani, e quelli con elevato rischio cardiovascolare<sup>(15)</sup>.

In monoterapia dopo 26 settimane di trattamento canagliflozin alle dosi 100 mg e 300 mg una volta al giorno ha ridotto significativamente la HbA1c (-0,77% e -1,03%, rispettivamente) in diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati con dieta e esercizio fisico rispetto a placebo (0,14%, P, 0.001). La glicemia a digiuno (FPG) si è significativamente ridotta da -27 mg/dl a -34 mg/dl con le due dosi di canagliflozin (placebo = 9 mg/dl, p<0.001). Si è osservata anche una riduzione della glicemia postprandiale (PPG) maggiore nel gruppo trattato da -43 mg/dl a -59 mg/dl con le due dosi di canagliflozin (placebo + 5 mg/dl, p<0.001). Di conseguenza una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% rispetto al placebo (44,5% al 62,4% rispetto 20,6%; p<0.001)<sup>(39)</sup>.

L'efficacia di canagliflozin è stata confermata anche negli studi di add-on alla metformina. Canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno in associazione con metformina è risultato non inferiore alla combinazione glicemipiride-metformina, e canagliflozin 300 mg una volta al giorno ha determinato una maggiore riduzione di HbA1c rispetto a glicemipiride (-0,93% vs -0,81%; 95% CI: -0.22, -0.02). È stata osservata una diminuzione maggiore della FPG con entrambi i dosaggi di canagliflozin rispetto glicemipiride (da -24 mg/dl a -28 mg/dl vs. 18 mg/dl). Inoltre canagliflozin ha mantenuto tale effetto di riduzione della glicemia per l'intera durata dello studio (52 settimane), mentre la glicemia ha mostrato un aumento dopo 18 settimane nel gruppo glicemipiride. Nonostante le maggiori riduzioni di HbA1c e FPG con canagliflozin, percentuali simili di pazienti hanno raggiunto un HbA1c inferiore al 7% (53,6% al 60,1% contro il 55,8%, rispettivamente)<sup>(40,41)</sup>.

Canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno aggiunto alla terapia di pazienti non adeguatamente controllati con metformina e SU ha significativamente ridotto HbA1c (-0.85% al -1.06% contro -0.13%; p<0.001) e FPG (-18 a -30 mg/dl rispetto a 4 mg/dl p<0.001) rispetto all'aggiunta di placebo. Una percentuale maggiore di pazienti trattati con canagliflozin ha raggiunto un HbA1c del 7,0% (43,2% al 56,6% contro il 18,0%, p<0.001)<sup>(42,43)</sup>.

Negli studi di confronto canagliflozin 300 mg/die in combinazione con metformina e SU rispetto a sitagliptin in combinazione con metformina e SU, canagliflozin 300 mg ha ottenuto una maggiore riduzione di HbA1c rispetto a sitagliptin 100 mg/die dopo 52 settimane (-1,03% rispetto al 0,66%, rispettivamente; 95% CI: -0.50, -0.25), nonché una maggiore riduzione della FPG (-30 mg/dl vs 6 mg/dl per canagliflozin rispetto a sitagliptin, rispettivamente; P 0,001). Inoltre, maggior numero di pazienti trattati con canagliflozin 300 mg/die ha raggiunto un valore di HbA1c di 7,0% rispetto a sitagliptin 100 mg/die (47,6% contro 35,3%)<sup>(44)</sup>.

Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno aggiunto a metformina e pioglitazone ha ridotto l'HbA1c significativamente rispetto all'aggiunta di placebo (-0,89% e -1,03% contro -0,26%, rispettivamente; p<0.001), così come la FPG (-27 mg/dl e -33 mg/dl rispetto a 3 mg/dl rispettivamente; p<0.001). Dopo 26 settimane di terapia una percentuale maggiore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno raggiungeva una HbA1c di 7,0% rispetto al placebo (46,9% e 64,3% contro 32,5%, rispettivamente, p<0.01)<sup>(45)</sup>.

L'analisi di un sottogruppo di pazienti dal Canagliflozin Cardiovascular Study Assessment (CANVAS) e quindi ad alto rischio di malattia CV o con precedente malattia CV ha documentato che canagliflozin 100 mg o 300 mg una volta al giorno ha portato a ulteriori riduzioni di HbA1c quando aggiunto a insulina (>30 UI al giorno), con o senza altri OHA (-0,63% e -0,72% rispetto al -0,01%, rispettivamente; p<0.001). Si sono osservate anche riduzioni significative della FPG con (-18 mg/dl e -25 mg/dl rispetto -3,6 mg/dl p<0.001)<sup>(46)</sup>.

## Empagliflozin

Empagliflozin ha numerosi studi di Fase III che hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco in una vasta gamma di soggetti con diabete di tipo 2 trattati in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, pioglitazone, metformina e SU, metformina e pioglitazone, metformina e linagliptin e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali.). Un totale di 11.250 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati trattati in 10 studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo e con controllo attivo; di questi, 6.015 pazienti hanno ricevuto empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.021 pazienti; empagliflozin 25 mg: 3.994 pazienti). Quattro studi avevano una durata di 24 settimane; le estensioni di tali studi ed altri studi diversi hanno determinato un'esposizione dei pazienti ad empagliflozin per un periodo fino a 102 settimane<sup>(47)</sup>. L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e con controllo attivo, della durata di 24 settimane, in pazienti che non avevano mai ricevuto un trattamento antidiabetico. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) dell'HbA1c rispetto al placebo e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno. In un'analisi prespecificata condotta su pazienti ( $N=201$ ) con valori di HbA1c al basale  $\geq 8,5\%$ , il trattamento ha determinato una riduzione dell'HbA1c rispetto al basale pari a  $-1,44\%$  con empagliflozin 10 mg, a  $-1,43\%$  con empagliflozin 25 mg e a  $-1,04\%$  con sitagliptin, e ha determinato un aumento di  $0,01\%$  con il placebo. Nell'estensione di questo studio, condotta in doppio cieco e controllata con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa erano sostenute fino alla settimana 52<sup>(48,49)</sup>. Empagliflozin in aggiunta a metformina, a metformina e sulfanilurea, o a pioglitazone con o senza metformina, ha determinato riduzioni statisticamente significative ( $p < 0,0001$ ) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo. Inoltre ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Nelle estensioni di questi studi, condotte in doppio cieco e controllate con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa erano mantenute fino alla settimana 52<sup>(50-52)</sup>. In uno studio di confronto dell'efficacia e della sicurezza di empagliflozin 25 mg rispetto a glicemipiride (fino a 4 mg al giorno) condotto su pazienti con controllo glicemico inadeguato che assumevano solo metformina, il trattamento giornaliero con empagliflozin ha determinato una maggiore riduzione dell'HbA1c e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno rispetto a glicemipiride. Empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica e degli eventi ipoglicemici rispetto a glicemipiride ( $1,6\%$  per empagliflozin,  $20,4\%$  per glicemipiride,  $p < 0,0001$ )<sup>(53)</sup>. L'efficacia e la sicurezza di empagliflozinin aggiunta a dosi multiple giornaliere di

insulina, con o senza metformina concomitante, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Durante le 18 settimane iniziali e le 12 settimane finali dello studio, la dose di insulina è stata mantenuta stabile, mentre tra le settimane 19 e 40 il dosaggio è stato regolato per raggiungere un livello di glucosio pre-prandiale  $< 100$  mg/dl [ $5,5$  mmol/l] e un livello di glucosio post-prandiale  $< 140$  mg/dl [ $7,8$  mmol/l]. Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c rispetto al placebo. Alla settimana 52 il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo, una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, oltre a una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi. L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale, con o senza metformina e/o sulfanilurea, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno  $< 110$  mg/dl nelle 60 settimane successive. Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c. Alla settimana 78, empagliflozin ha mostrato una diminuzione statisticamente significativa dell'HbA1c e un risparmio di insulina rispetto al placebo. Inoltre, empagliflozin ha determinato una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, del peso corporeo e della pressione arteriosa<sup>(54,55)</sup>.

## Altri SGLT inibitori

Ipragliflozin è stato studiato in associazione con metformina. In uno studio della durata di 12 settimane nei pazienti con insufficiente controllo glicemico in monoterapia con metformina ( $\geq 1500$  mg/day) venivano randomizzati a quattro gruppi di trattamento a differente dosaggio (12.5, 50, 150 o 300 mg una volta al giorno) o placebo. Ipragliflozin migliorava il compenso glicemico in modo dose dipendente riducendo la HbA1c ( $-0,22$ ,  $-0,34$ ,  $-0,40$  and  $-0,48\%$  per ipragliflozin 12.5, 50, 150 e 300 mg, rispettivamente)<sup>(56)</sup>. In un altro studio multicentrico, doppio-cieco, versus placebo in combinazione con metformina in pazienti giapponesi con diabete mellito di tipo 2 ipragliflozin ha dimostrato di ridurre in misura statisticamente significativa la HbA1c ( $-0,87\%$ ; differenza media rispetto al placebo:  $-1,30\%$ ;  $p < 0,001$ )<sup>(57)</sup>. Ipragliflozin ha dimostrato di ridurre in misura statisticamente significativa la HbA1c rispetto al placebo sia in combinazione con sola sulfonilurea (fino ad un massimo di  $-1,14\%$   $p < 0,001$ ) sia in combinazione con solo pioglitazone (fino ad un massimo di  $-0,88\%$   $p < 0,001$ ) in studi protratti per 24 settimane<sup>(58,59)</sup>.

L'efficacia di tofogliflozin è stata valutata in uno studio multicentrico versus placebo in 230 pazienti giapponesi non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico. I valori di HbA1c si sono ridotti di  $-0,797\%$ ;  $-1,017\%$  e  $-0,870\%$  con i dosaggi di 10-20-40 mg versus  $0,028\%$  con placebo ( $p < 0,0001$ )<sup>(60)</sup>. In un

altro studio un totale di 194 pazienti (65, 20-mg; 129, 40-mg) sono stati arruolati nel braccio in monoterapia, mentre 602 (178 e 424, rispettivamente) sono stati arruolati nel braccio add-on. Nello studio in monoterapia la riduzione media a 52 settimane è risultata 0.67 e 0.66% con 20- e 40-mg. Nel braccio add-on trial la riduzione media è risultata compresa tra 0.71 e 0.93% a seconda della dose e della terapia pregressa<sup>(61)</sup>.

Luseogliflozin in monoterapia è risultato superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c. Al termine del trattamento HbA1c era significativamente ridotta rispetto al baseline nel gruppo in trattamento con luseogliflozin 2.5 mg (-0.63%) versus placebo (0.13%), con una differenza tra i due gruppi di -0.75% ( $p < 0.001$ )<sup>(62)</sup>. Di particolare interesse la molecola LX4211 che differisce dalle altre in quanto doppio inibitore di SGLT1/SGLT2. Storicamente la inibizione di SGLT1 è stata evitata a causa dei sintomi gastroenterici (nausea, vomito, dolore addominale, stipsi o diarrea). Tuttavia gli studi di fase I e II con LX4211 in soggetti sani e affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno dimostrato che l'inibizione parziale di SGLT1 non determina alcun addizionale effetto gastroenterico rispetto al placebo e meno disturbi gastroenterici rispetto alla metformina. Un possibile vantaggio della doppia inibizione di SGLT1/SGLT2 è la diminuzione dell'assorbimento di glucosio nel piccolo intestino, che potenzialmente può stimolare la secrezione di GLP-1, in aggiunta alla inibizione del riassorbimento di glucosio a livello renale<sup>(63-65)</sup>.

Gli SGLT 2 inibitori sono stati studiati sia in monoterapia sia come terapia aggiuntiva a metformina, pioglitazone, metformina e SU, metformina e pioglitazone, metformina e DPP IV inibitori e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali). La riduzione media della HbA1c è risultata compresa tra 0,6-1,2%. L'efficacia di tali farmaci sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 104ª settimana.

## Ipoglicemia

L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2 inibitori è stata generalmente bassa fatta eccezione per i gruppi che ricevevano in associazione terapia con sulfoniluree o insulina. Una meta-analisi di trials con SGLT2 inibitori (dapagliflozin e canagliflozin) ha concluso che il rischio ipoglicemico era simile a quello di altri agenti: odds ratio versus placebo, 1.28 [95% CI 0.99, 1.65; I2=0%]; odds ratio versus altri farmaci ipoglicemizzanti 0.44 [95% CI 0.35, 0.54; I2=93%]<sup>(66)</sup>. Le informazioni prescrittive per tali farmaci raccomandano di utilizzare dosi più basse di insulina e di farmaci secretagoghi per ridurre il rischio ipoglicemico quando usati in combinazione con SGLT2 inibitori<sup>(67,68)</sup>.

## Dapagliflozin

Non si sono osservati episodi ipoglicemici maggiori (ovvero tali da richiedere assistenza) quando dapagliflo-

zin era utilizzato in monoterapia, mentre un rischio aumentato di eventi ipoglicemici prevalentemente minori è stato registrato quando il farmaco è stato associato a sulfonilurea o insulina<sup>(35,69,70)</sup>.

## Canagliflozin

Canagliflozin è associato con una bassa incidenza di ipoglicemia; nessun caso di ipoglicemia severa è stato riportato nei trials clinici. Questo basso rischio di ipoglicemia è verosimilmente correlato alla capacità di canagliflozin di ridurre la glicemia a valori non inferiori a 80 mg. Quando la glicemia scende sotto gli 80 mg si attiva il riassorbimento del glucosio mediato dal SGLT1 per contrastare una ulteriore discesa della glicemia. In accordo con queste affermazioni il tasso di ipoglicemia è risultato sovrapponibile per canagliflozin e placebo nei trials clinici<sup>(15)</sup>. Peraltro quando canagliflozin è associato a farmaci potenzialmente in grado di indurre ipoglicemie il rischio ipoglicemico aumenta. In add on a metformina + sulfoniluree e l'ipoglicemia è stata riportata nel 27.4, 30.1 e 15.4% dei pazienti arruolati a canagliflozin 100 mg, 300 mg o placebo<sup>(15)</sup>. In associazione ad insulina l'incidenza di ipoglicemia è stata del 49.3, 48.6 e 36.8 per canagliflozin 100 mg, 300 mg o placebo<sup>(15)</sup>.

## Empagliflozin

Il tasso di ipoglicemia è risultato basso anche per empagliflozin in monoterapia e comparabile al placebo<sup>(48)</sup>. Per empagliflozin associato a metformina e sulfonilurea la frequenza di ipoglicemia era maggiore rispetto al placebo, ma nessuno degli eventi ipoglicemici poteva essere classificato come severo ovvero richiedente assistenza<sup>(51)</sup>. Quando empagliflozin era associato ad insulina basale non è stato riportato un aumentato rischio ipoglicemico rispetto al placebo<sup>(71)</sup>.

L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2 inibitori è stata generalmente bassa fatta eccezione per i pazienti che ricevevano in associazione terapia con farmaci a rischio ipoglicemico come sulfoniluree o insulina. Peraltro non vengono segnalati casi di ipoglicemia severa.

## Effetti sul peso

Un importante vantaggio dei SGLT2 inibitori nei pazienti con diabete è il calo ponderale associato con questa terapia. La maggior parte dei trials clinici con SGLT2 inibitori ha dimostrato un significativo calo ponderale nei pazienti trattati rispetto ai pazienti di controllo o trattati con placebo. Una recente meta-analisi, comprendente la maggior parte degli studi disponibili sui SGLT2 inibitori, ha documentato un calo ponderale di 1.74 Kg versus placebo e di 1.11 kg rispetto a trattamenti attivi<sup>(66)</sup>. Dal momento che la inibizione dei SGLT2 induce glicosuria questo calo di peso potrebbe essere dovuto alla diuresi osmotica oppure ad una perdita calorica, logica conseguenza della glicosuria e calcolabile intorno a

200-300 kcal al giorno. Generalmente si ipotizza che la diuresi osmotica sia responsabile del rapido calo di peso iniziale, mentre la perdita calorica e la conseguente perdita di massa grassa siano responsabili del più graduale calo di peso a lungo termine. Misurazioni della massa grassa con tecniche radiologiche in pazienti trattati con dapagliflozin o placebo associati a precedente trattamento con metformina hanno mostrato consistenti riduzioni del 75% rispetto ad un 50% nel gruppo placebo. Sia il calo ponderale sia la riduzione della massa grassa erano associate con l'aumento della glicosuria confermando l'ipotesi che il calo ponderale sia attribuibile alla perdita calorica con le urine. Inoltre la risonanza magnetica nucleare ha dimostrato che il tessuto adiposo viscerale si riduce maggiormente rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo a 24 settimane<sup>(72)</sup>. È stato inoltre osservato che dapagliflozin in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina può attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci<sup>(34,37,69)</sup>.

## Dapagliflozin

Il trattamento con dapagliflozin è risultato associato a calo ponderale rispetto ad incremento ponderale in studi versus glipizide a 52 settimane in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (-3.2 vs. +1.4kg per dapagliflozin vs. glipizide, rispettivamente;  $p < 0.0001$ )<sup>(32)</sup>. Una significativa e clinicamente rilevante riduzione nel peso corporeo è stata osservata con dapagliflozin 10mg vs. placebo in pazienti non adeguatamente controllati con metformina, glimepiride, o insulina ± OADs a 24 settimane. La variazione del peso andava da -1.6 a -2.9 kg per dapagliflozin 10mg vs. da +0.4 a -0.9kg per placebo;  $p < 0.0001$ . La riduzione del peso era mantenuta a lungo termine<sup>(30,37,69,73)</sup>. I più lunghi dati disponibili per un SGLT2 inibitore dimostrano che dapagliflozin mantiene il calo ponderale per un periodo di 208 settimane<sup>(74)</sup>. È stato inoltre osservato che dapagliflozin in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina può attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci<sup>(34,37,69)</sup>.

## Canagliflozin

Canagliflozin ha dimostrato di poter indurre una perdita di peso sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Negli studi disponibili canagliflozin al dosaggio di 100 mg ha determinato una riduzione del peso corporeo compresa tra 1,9 e 3,7 kg, mentre canagliflozin 300 mg ha permesso di ottenere un calo ponderale di 2,3 e 4 kg<sup>(15)</sup>. Negli studi di confronto con altri ipoglicemizzanti canagliflozin è risultato avere un effetto più favorevole sul peso. Ad esempio negli studi di confronto con glimepiride la differenza nel calo di peso tra le due molecole è stata -4.4 Kg e -4,7 Kg rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg<sup>(15)</sup>.

## Empagliflozin

Per la monoterapia con empagliflozin il cambiamento medio nel peso corporeo rispetto al baseline dopo 24

settimane era -1.9 kg (95% CI -2.4, -1.4;  $p < 0.0001$ ) e -2.1 kg (95% CI -2.6, -1.7;  $p < 0.0001$ ) rispettivamente per 10 mg e 25 mg versus 0.5 kg (95% CI 0.04, 1.0;  $p < 0.0355$ ) per il sitagliptin come trattamento attivo di confronto<sup>(48)</sup>. Quando empagliflozin era aggiunto a metformina il cambiamento medio nel peso corporeo rispetto al baseline dopo 24 settimane era maggiore per il gruppo in trattamento con empagliflozin rispetto a placebo (cambiamento medio -2.1 kg e -2.5 kg per 10 mg e 25 mg, versus -0.45 kg per placebo;  $p < 0.001$  per ciascuna dose versus placebo)<sup>(75)</sup>.

Un importante vantaggio dei SGLT2 inibitori nei pazienti con diabete è il calo ponderale. Nei trial clinici il calo ponderale è risultato compreso tra 1.6 e 3.7 Kg e si è mantenuto in studi protratti fino a 208 settimane. È molto importante osservare che in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina questi farmaci possono attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci.

## Effetti collaterali

- a) **Infezioni genitali ed infezioni delle vie urinarie.** Il diabete mellito di tipo 2 è associato con un aumentato rischio di infezioni delle vie urinarie (UTIs) e infezioni genitali non sessualmente trasmesse come vaginiti e balaniti<sup>(76,77)</sup>. Questo è parzialmente causato dalla glicosuria ma la disfunzione del sistema immunitario e l'alterata glicosilazione delle cellule uroepiteliali nel diabete sembrano giocare un ruolo importante<sup>(78)</sup>. Poiché gli SGLT2 inibitori inducono glicosuria, ci si aspetta un aumento di queste infezioni. Questo è stato confermato nei trials con un odds ratio di 1.34 per UTI e un odds ratio di 3.50 per le infezioni genitali per i pazienti in trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo<sup>(66)</sup>. La maggior parte dei dati è ottenibile per il dapagliflozin con dati provenienti da 12 trials randomizzati e controllati<sup>(79,80)</sup>. Il tasso di UTI era in effetti leggermente più elevato nel gruppo in dapagliflozin (5.7% and 4.3% nel gruppo in trattamento con 5 mg e 10 mg di dapagliflozin rispettivamente versus 3.7% nel gruppo placebo). Questi risultati sono significativi solo per il dapagliflozin 5 mg. È interessante notare che il primo episodio di UTI abitualmente si è manifestato relativamente presto nei trial e che le UTI erano più frequenti nelle donne. La maggior parte delle UTIs era classificata da lieve a moderata e risultava responsiva ai trattamenti standard non determinando generalmente l'interruzione del trattamento. Le pielonefriti erano molto rare e la loro incidenza era simile nel gruppo placebo e nel gruppo in trattamento attivo (0.1%)<sup>(79)</sup>. Il tasso di infezioni genitali nella stessa popolazione era 5.7 e 4.8% per dapagliflozin 5 mg e 10 mg rispettivamente versus 0,9% per il placebo. Queste infezioni erano di nuovo più frequenti nelle donne e generalmente accadevano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard non conducendo a sospen-

sione del farmaco<sup>(80)</sup>. I risultati per il canagliflozin erano molto simili con una incidenza di UTI di 4.0 e 5.1% per placebo e canagliflozin (100 mg and 300 mg). Negli stessi dati la incidenza delle infezioni genitali nelle donne era 13.9% per canagliflozin versus 3.2% per placebo, e negli uomini 3.9% versus 0.6% per placebo<sup>(81)</sup>. L'EMA ha riportato risultati simili per empagliflozin<sup>(82)</sup>.

- b) **Sicurezza renale e deplezione di volume.** La terapia giornaliera con dapagliflozin 10 mg produce un aumento del volume urinario di circa 375 mL<sup>(68)</sup>. Una "pooled safety analysis" su dapagliflozin effettuata utilizzando dati di 12 trials controllati versus placebo (n. 4,500) ha sottolineato come la deplezione di volume si verifici nello 0.6%-1.2% per il gruppo in trattamento con dapagliflozin (2.5-10 mg) versus 0.4% per il gruppo in trattamento con placebo<sup>(83)</sup> indicando un rischio lievemente aumentato e la conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. L'ipotensione si verificava più frequentemente nel gruppo trattato con dapagliflozin in soggetti che erano anziani, avevano una moderata insufficienza renale o erano trattati con diuretici dell'ansa<sup>(70)</sup>. Il trattamento con dapagliflozin non era associato con un aumentato rischio di tossicità renale acuta o di deterioramento della funzione renale<sup>(84)</sup>. Nella scheda tecnica di dapagliflozin viene sconsigliato l'uso nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa o che sono depleti di volume e consiglia il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume<sup>(68)</sup>. Relativamente al canagliflozin i documenti della FDA stabiliscono che gli eventi avversi correlati a deplezione di volume, in particolare l'ipotensione, si siano verificati negli studi nel 1.2% e 1.3% per i pazienti in trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente versus 1.1% per i pazienti in trattamento con placebo<sup>(81)</sup>. Inoltre nessuno di questi eventi è risultato grave o ha condotto a sospensione del trattamento<sup>(81)</sup>. In una "pooled analysis" di otto trial clinici (versus placebo e versus trattamenti attivi) gli eventi avversi da deplezione di volume si sono verificati nel 2.3% e 3.4% per i pazienti in trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente versus 1.5% nei gruppi di confronto<sup>(15)</sup>. I fattori di rischio per questi eventi erano simili a quelli identificati per il dapagliflozin (età maggiore di 75 anni, eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e uso di diuretici dell'ansa)<sup>(15)</sup>. Una "pooled analysis" su empagliflozin (11,000 pazienti con T2DM da studi di fase I, II, and III) ha documentato che la percentuale di pazienti con eventi correlati a deplezione di volume era simile per empagliflozin (10 mg 1.4%; 25 mg 1.5%) e placebo (1.4%)<sup>(85)</sup>. Un numero maggiore di pazienti che assumevano diuretici ha riportato questi eventi rispetto a pazienti che non assumevano diuretici (2.2%-2.7% versus 0.9%-1.0% rispettivamente)<sup>(85)</sup>.
- c) **Eventi tromboembolici.** Dal momento che la deplezione di volume può aumentare il rischio di

emoconcentrazione e tromboembolismo venoso, gli eventi tromboembolici sono stati monitorati negli studi con SGLT2 inibitori. I pazienti in trattamento con dapagliflozin presentano un tasso di eventi tromboembolici simile a quello dei farmaci di confronto<sup>(70)</sup>. Anche per il canagliflozin il tasso di eventi tromboembolici negli studi di fase III era basso (0.2% e 0.3% per canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente versus 0.2% per i gruppi di controllo)<sup>(81)</sup>.

- d) **Effetti sull'osso.** Non ci sono al momento chiare evidenze che il dapagliflozin induca demineralizzazione ossea o aumenti il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta (eGFR > 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e GFR tra > 60 e <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> rispettivamente)<sup>(70,86)</sup> ma le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con dapagliflozin con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra >30 e <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 4.8% e 9.4% per i gruppi in trattamento con 5 mg e 10 mg rispettivamente versus 0% per i pazienti trattati con placebo)<sup>(70)</sup>. Uno studio della durata di 102 settimane (n=140) non ha documentato alcun rilevante cambiamento dei markers di turnover osseo o della densità minerale ossea rispetto al baseline nei pazienti che ricevevano dapagliflozin in aggiunta alla metformina versus placebo<sup>(87)</sup>. Nessun rilevante cambiamento nella densità minerale ossea è stato osservato in trattamento con canagliflozin protratto per 26 settimane in accordo con quanto riportato dalla FDA<sup>(81)</sup> ma viene segnalato un aumento delle fratture ossee con canagliflozin (2.5% per 100 mg e 2.3% per 300 mg) rispetto ai controlli (1.7%; comprendendo sia placebo sia trattamenti attivi entrambi con varie altre terapie sottostanti). Uno studio della durata di 104 settimane che ha valutato l'impiego di canagliflozin nei pazienti anziani (età 55-80 anni) con T2DM (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01106651) ha preso in considerazione una valutazione della densità ossea<sup>(88)</sup>. Non vi sono stati rilevanti cambiamenti nella densità ossea a 26 settimane<sup>(89)</sup>. In una "pooled analysis" di dati provenienti da studi di fase I, II, III per un totale di oltre 11,000 pazienti con T2DM empagliflozin non era associato con una aumentata frequenza di fratture ossee rispetto al placebo (1.6% e 1.1% per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispettivamente versus 1.6% per placebo)<sup>(89)</sup>.

Il trattamento con SGLT2 inibitori si associa ad un rischio aumentato di infezioni delle vie urinarie (UTIs) e infezioni genitali non sessualmente trasmesse. In entrambi i casi queste infezioni erano più frequenti nelle donne e, generalmente accadevano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard non conducendo a sospensione del farmaco.

In considerazione del meccanismo d'azione degli SGLT2 inibitori il trattamento con tali farmaci comporta un rischio lievemente aumentato di deplezione di volume e la conseguente necessità di mantenere un adeguato ap-

porto idrico. L'ipotensione correlata a perdita di volume è stata osservata più frequentemente in soggetti anziani, con moderata insufficienza renale o trattati con diuretici dell'ansa. Pertanto è sconsigliato l'uso di tali farmaci nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa o che sono depleti di volume ed è consigliabile il monitoraggio della volemia nei casi di malattie intercorrenti che potrebbero condurre a deplezione di volume.

Nei trials clinici non è stato osservato aumento del rischio tromboembolico.

Non ci sono al momento chiare evidenze che gli SGLT2 inibitori inducano demineralizzazione ossea o aumentino il tasso di fratture in pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta mentre le fratture ossee sono state più frequenti nei pazienti trattati con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra >30 e <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Per valutare la rilevanza clinica di tale osservazione sono necessari ulteriori studi di approfondimento.

## Uso nell'insufficienza renale ed effetti renali

Nei pazienti con insufficienza renale acuta o cronica, nei quali il filtrato glomerulare è ridotto, ci si aspetta una riduzione dell'azione dei SGLT2 inibitori. In uno studio condotto in pazienti con eGFR compreso tra 30 e 60 ml/min non si osservava una significativa differenza nella riduzione della HbA1c tra placebo e dapagliflozin 10 mg a 24 o 104 settimane. In una successiva analisi condotta in un sottogruppo di pazienti è stata evidenziata una riduzione significativa della HbA1c rispetto al placebo nel gruppo con eGFR compreso tra 45 e 60 ml/min pari a 0.33% per dapagliflozin 10 mg<sup>(90)</sup>. Relativamente a canagliflozin Yale et al.<sup>(91)</sup> hanno condotto uno studio con l'obiettivo di stabilire efficacia e sicurezza di canagliflozin in soggetti con insufficienza renale cronica allo stadio 3. In questo studio 269 soggetti sono stati randomizzati a canagliflozin 100 mg/die, canagliflozin 300 mg /die o placebo per 26 settimane. Dopo 26 settimane di trattamento canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno determinato una differenza media di HbA1c di 0.3% (p<0.05) e 0.4% (p<0.001), rispettivamente rispetto al placebo. Una maggiore percentuale di soggetti ha raggiunto una HbA1c di 7% nel gruppo canagliflozin 300 mg (32.6%) e canagliflozin 100 mg (27.3%) rispetto al gruppo placebo (17.2%). Il trattamento con canagliflozin ha determinato, inoltre, un calo ponderale di 1.2% e 1.5% nei gruppi canagliflozin 100 mg e 300 mg, mentre il peso è aumentato di 0,3% nel gruppo placebo. La pressione arteriosa sistolica si è ridotta di 5.7 mmHg e 6.1 mmHg nei gruppi canagliflozin 100 mg e 300 mg. Gli autori non hanno trovato significative differenze nella pressione diastolica, TG, LDL o HDL colesterolo tra gruppi. Il numero totale di AEs riportati non era significativamente diverso tra i gruppi. Una incidenza più elevata di infezioni micotiche genitali è stata osservata con entrambi i dosaggi di canagliflozin rispetto

a placebo (2, 2, e 0 casi, rispettivamente). Una riduzione del eGFR è stata osservata in tutti i gruppi ma era leggermente più alta per canagliflozin 100 mg e 300 mg versus placebo (-9.1%, -10.1%, e -4.5%, rispettivamente). È stato osservato anche un aumento dell'urea plasmatica in tutti i gruppi: 12.1%, 12.5%, e 4.9% (canagliflozin 100 mg, 300 mg e placebo rispettivamente). Relativamente ad empagliflozin è stato condotto uno studio in aperto su 40 soggetti per valutare l'impatto del deterioramento della funzionalità renale su farmacocinetica e farmacodinamica di una singola dose di empagliflozin 50 mg. In pazienti con insufficienza renale il picco di concentrazione plasmatica di empagliflozin era simile a quello dei soggetti con normale funzione renale. Rispetto a questi ultimi la massima concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) del farmaco era moderatamente aumentata, probabilmente per riduzione della clearance renale. I pazienti con lieve o moderata insufficienza renale presentavano una leggera diminuzione della escrezione renale di glucosio, mentre quelli con insufficienza renale severa avevano una escrezione renale di glucosio decisamente più bassa. Queste osservazioni suggeriscono che mentre empagliflozin può essere usato senza aggiustamento della dose in pazienti con qualunque grado di compromissione della funzionalità renale, la efficacia clinica potrebbe risultare inferiore per quelli con insufficienza renale severa<sup>(92)</sup>. Durante questi trials è stata osservata una piccola riduzione del eGFR nelle prime settimane di trattamento, che gradualmente ritorna ai valori basali. Questo è probabilmente un conseguenza iniziale dell'effetto diuretico degli SGLT2 inibitori. Comunque negli studi con più lungo follow-up, dopo un iniziale declino si osserva una permanente stabilizzazione della funzione renale. Al contrario nel gruppo in placebo il eGFR continua a declinare lentamente. Inoltre si è osservata una tendenza alla riduzione del rapporto albumina/creatinina (ACR) nei pazienti trattati con dapagliflozin<sup>(90)</sup>. Questa importante osservazione rafforza l'ipotesi di un possibile ruolo nefro-protettivo dei SGLT2 inibitori. Questo potrebbe essere realizzarsi modulando il cosiddetto feedback tubulo-glomerulare. Il feedback tubulo-glomerulare è un meccanismo in virtù del quale il tasso di filtrazione glomerulare e di riassorbimento degli elettroliti sono coordinati grazie all'importante ruolo della macula densa che agisce da sensore. Nelle situazioni nelle quali il trasporto di NaCl alla macula densa è aumentato si verifica una associata riduzione nella filtrazione glomerulare per singolo nefrone attraverso la vasocostrizione dell'arteriola afferente e la vasodilatazione della arteriola efferente. Nei pazienti diabetici succede il contrario con una diminuzione del trasporto di NaCl alla macula densa e un conseguente associato aumento nella filtrazione glomerulare per singolo nefrone. Il ridotto trasporto di NaCl è dovuto ad una up-regulation dei trasportatori SGLT2 e ad un aumento del riassorbimento di glucosio, che è accoppiato con il riassorbimento del Na nel tubulo prossimale. L'aumento nella filtrazione glomerulare per singolo nefrone è causata da una vasodilatazione dell'arteriola afferente e una vasocostrizione dell'arteriola efferente responsabili di ipertensione intraglomerulare e calo della filtrazione glomerulare per singolo nefrone. Questo è uno dei mec-

canismi della nefropatia diabetica. Il blocco dei SGLT2 e la conseguente normalizzazione del trasporto di NaCl alla macula densa può potenzialmente interrompere questo meccanismo, come dimostrato in modelli murini. Questo effetto è indipendente dall'effetto di riduzione del glucosio<sup>(93,94)</sup>. Peraltro il miglioramento dell'iperglicemia potrebbe di per sé contribuire all'effetto nefroprotettivo. Ad esempio alcuni studi hanno dimostrato come il trattamento con un SGLT2 inibitore riduca l'ipertrofia glomerulare e i markers di infiammazione renale. Si ritiene che questo effetto sia dovuto principalmente alla riduzione della glicemia e non ad un effetto intrinseco della SGLT2 inibizione<sup>(95,96)</sup>. Infine l'effetto di riduzione della pressione arteriosa potrebbe esercitare un ulteriore effetto protettivo per il rene.

Al momento da scheda tecnica dapagliflozin non è raccomandato in pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mentre nessun aggiustamento della dose è richiesto nei pazienti con insufficienza renale lieve<sup>(70)</sup>. Da scheda tecnica canagliflozin deve essere usato alla dose massima di 100 mg una volta al giorno in pazienti con un eGFR di 45-60 ml/minuto e non deve essere avviato/dovrebbe essere interrotto se eGFR <45 ml/minuto. Canagliflozin è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale, malattia renale allo stadio terminale, in dialisi<sup>(15)</sup>. Nella scheda tecnica approvata a livello europeo empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl <60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min. Empagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale (ESRD, end stage renal disease) o nei pazienti dializzati, poiché il medicinale non è ritenuto efficace in tali pazienti<sup>(82)</sup>.

Secondo le indicazioni dell'EMA l'uso di dapagliflozin non è raccomandato in presenza di eGFR <60 ml/min. Per il canagliflozin è prevista una dose massima di 100 mg al dì in soggetti con eGFR tra 45-60 ml/min e l'interruzione per eGFR <45 ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR <60 ml/min, deve essere usato alla dose massima di 10 mg/die in pazienti già in trattamento con eGFR tra 45-60 ml/min e sospeso per eGFR <45 ml/min.

## Uso nell'insufficienza epatica

I dati relativi all'impiego dei SGLT2 inibitori nelle patologie epatiche sono piuttosto limitati. La farmacocinetica di dapagliflozin in pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata e severa è stata valutata in uno studio in aperto per gruppi paralleli (6 pazienti per ciascuna delle condizioni di insufficienza epatica e 6 soggetti sani). Rispetto ai soggetti sani l'esposizione sistemica al dapagli-

flozin in soggetti con insufficienza epatica era correlato con il grado di insufficienza epatica. Una singola dose giornaliera di 10 mg di dapagliflozin era generalmente ben tollerata dai partecipanti allo studio. A causa della elevata esposizione al dapagliflozin dei pazienti con insufficienza epatica severa il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere valutato individualmente poiché la sicurezza a lungo termine e l'efficacia del farmaco non sono stati specificamente studiati in questa popolazione<sup>(97)</sup>. Uno studio in aperto è stato condotto utilizzando una singola dose di empagliflozin 50 mg in 36 pazienti: otto per ciascuna delle classi di gravità secondo Child-Pugh confrontati con 12 controlli con normale funzionalità epatica. Empagliflozin era rapidamente assorbito e dopo aver raggiunto il picco di concentrazione plasmatica veniva osservato l'atteso declino bifasico delle concentrazioni plasmatiche. I parametri farmacocinetici erano moderatamente elevati, ma meno di due volte i valori dei soggetti con normale funzionalità epatica. Mentre una prudente vigilanza è sempre consigliata gli sperimentatori concludono che non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica<sup>(98)</sup>.

Al momento secondo la scheda tecnica di dapagliflozin approvata a livello europeo non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. In pazienti con insufficienza epatica grave è raccomandata una dose di partenza di 5 mg, che se ben tollerata può essere aumentata a 10 mg<sup>(70)</sup>. Relativamente al canagliflozin la scheda tecnica stabilisce che per i pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Canagliflozin non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica grave e non è raccomandato per l'impiego in questi pazienti<sup>(15)</sup>. Al momento secondo la scheda tecnica approvata a livello europeo non è necessario un aggiustamento della dose di empagliflozin nei pazienti con compromissione epatica. L'esposizione ad empagliflozin è aumentata nei pazienti con compromissione epatica grave. L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione epatica grave è limitata; pertanto l'utilizzo del medicinale in questa popolazione non è raccomandato<sup>(82)</sup>.

Secondo le indicazioni dell'EMA gli SGLT2 inibitori possono essere utilizzati senza aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. L'esperienza terapeutica è limitata nei pazienti con compromissione epatica grave e quindi l'impiego non è raccomandato. Limitatamente al dapagliflozin l'EMA indica in pazienti con insufficienza epatica grave il possibile impiego di una dose di partenza di 5 mg, che se ben tollerata può essere aumentata a 10 mg.

## Uso nei pazienti anziani

In una "pooled analysis" di studi con dapagliflozin l'incidenza globale di eventi avversi (AEs) in pazienti di età > 65 anni era simile a quella dei soggetti di età < 65 anni. I pazienti anziani, tuttavia, presentavano con

maggior frequenza una compromissione della funzione renale e/o un trattamento con farmaci ipotensivi capaci di alterare la funzione renale. Rispetto alla popolazione complessiva gli AEs di peggioramento della funzione renale e correlati a deplezione di volume in pazienti di età > 65 anni erano più frequenti nel gruppo in trattamento con dapagliflozin 10 mg rispetto al placebo<sup>(1)</sup>. Il più comune evento avverso renale riportato era l'aumento della creatinina plasmatica, che nella maggior parte dei casi era transitorio e reversibile. La scheda tecnica del farmaco non indica nessun aggiustamento della dose sulla base dell'età; tuttavia la funzione renale e il rischio di deplezione del volume dovrebbero essere tenuti in considerazione quando dapagliflozin viene prescritto. L'esperienza terapeutica in pazienti di età >75 anni è limitata e pertanto l'uso di dapagliflozin non è raccomandato<sup>(70)</sup>.

Bode et al.<sup>(88)</sup> hanno valutato l'uso di canagliflozin in una popolazione anziana (età 55-80) con T2DM non controllato dalla terapia in atto. Tale terapia poteva comprendere qualsiasi classe di ipoglicemizzanti orali o di trattamenti iniettivi (compresa insulina). L'età media dei partecipanti allo studio era 63.6 anni con un 38.2% dei soggetti sopra 65 anni e un 6.4% sopra 75 anni. Dopo 26 settimane di trattamento canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno ridotto la HbA1c di 0.57% e 0.7%, rispettivamente versus placebo ( $p < 0.001$  per entrambe le dosi). La percentuale di soggetti che raggiungevano una HbA1c di 7.0% era 47.7%, 58.8%, e 28.0% in canagliflozin 100 mg, 300 mg e placebo. Anche la FBG si riduceva di 25.5 mg/dl in canagliflozin 100 mg e 27.7 mg/dl in canagliflozin 300 mg versus placebo ( $p < 0.001$ ). Canagliflozin ha anche determinato una significativa riduzione del peso corporeo (2.1 kg e 2.7 kg in canagliflozin 100 mg e 300 mg rispettivamente) versus placebo ( $p < 0.001$ ). Come documentato in precedenti studi è stata osservata una riduzione sia della pressione sistolica sia della pressione diastolica e un modesto miglioramento dell'assetto lipidico con canagliflozin. Il tasso di AEs era simile nel gruppo canagliflozin 100 mg e placebo (174 AEs segnalati per ognuno), ma leggermente più alta per il gruppo canagliflozin 300 mg con 184 AEs segnalati. Una incidenza più elevata di infezioni micotiche genitali è stata osservata con entrambi i dosaggi di canagliflozin rispetto a placebo (22, 20, e 2 casi, rispettivamente). Pollachiuria era riportata in 5, 6 e 12 casi e poliuria veniva osservata in 0, 4 e 4 soggetti in placebo, canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg rispettivamente. L'interruzione della terapia per qualunque AE si era verificata in 10 pazienti trattati con placebo, 5 trattati con canagliflozin 100 mg e 17 trattati con canagliflozin 300 mg. Come atteso l'ipoglicemia veniva osservata più spesso nei soggetti trattati con più ipoglicemizzanti orali con una incidenza lievemente più alta in canagliflozin 100 mg e 300 mg versus placebo con 82,76 e 66 eventi. Successivamente Sinclair et al.<sup>(99)</sup> hanno pubblicato una pooled analysis di 4 studi clinici randomizzati per un totale di 1868 soggetti di età < 65 anni e 445 di età > 65 anni documentando che canagliflozin migliora il compenso glicemico, il peso corporeo

e la pressione sistolica ed è generalmente ben tollerato. Basandosi su questo trial canagliflozin può rappresentare una ragionevole opzione terapeutica nei pazienti anziani senza malattie cardiovascolari. Canagliflozin si è rivelato efficace e ben tollerato in questa popolazione prestando attenzione alla funzionalità renale e alla deplezione di volume. Ulteriori studi saranno necessari per valutare l'impiego di canagliflozin negli anziani con patologia cardiovascolare.

Gli studi clinici effettuati hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità degli SGLT2 inibitori nei pazienti anziani. Tali soggetti presentano più frequentemente una compromissione della funzione renale e/o un trattamento con farmaci ipotensivi capaci di alterare la funzione renale. Pertanto rispetto alla popolazione complessiva gli AEs di peggioramento della funzione renale e correlati a deplezione di volume in pazienti di età > 65 anni erano più frequenti nel gruppo in trattamento con tali farmaci. Considerando i dati disponibili si può concludere che le glicoflozine si sono rivelate efficaci e ben tollerate negli anziani prestando attenzione alla funzionalità renale e alla deplezione di volume.

## Sicurezza cardiovascolare

Gli SGLT2 inibitori hanno effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare riducendo l'iperglicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa<sup>(100)</sup> ma le variazioni del profilo lipidico hanno causato qualche discussione<sup>(101)</sup> e informazioni sugli eventi cardiovascolari maggiori come ictus, infarto miocardico e altre complicanze vascolari sono attualmente limitate<sup>(4)</sup>. Numerosi studi ampi e protratti nel tempo con end-points cardiovascolari sono in corso e forniranno dati nei prossimi 2-6 anni<sup>(102,103)</sup>. I risultati tratti da metanalisi su outcomes cardiovascolari e morte non hanno mostrato evidenze suggestive per un aumentato rischio cardiovascolare con gli SGLT2 inibitori<sup>(66)</sup>. L'EMA assessment report su dapagliflozin ha sottolineato come una metanalisi di studi di fase IIb/III confermata da valutatori indipendenti non ha mostrato un rischio cardiovascolare aumentato nei pazienti trattati con dapagliflozin<sup>(70)</sup>. L'hazard ratio stimato per l'endpoint primario composito (tempo per il primo dei seguenti eventi: morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke e ospedalizzazione per angina instabile) era 0.674 (95% CI 0.421, 1.078)<sup>(70)</sup>. Analogamente una metanalisi disegnata per valutare la sicurezza cardiovascolare di canagliflozin è stata presentata nel report della FDA<sup>(81)</sup> e comprende tutti gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE-Plus definito come un endpoint composito comprendente i seguenti eventi: morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke non fatale, e ospedalizzazione per angina instabile in nove trials di fase III (compresi i dati interim dello studio "The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study" [CANVAS]). L'hazard ratio stimata era 0.91 (95% CI 0.68, 1.22) confrontando canagliflozin con tutti i comparatori<sup>(81)</sup>. I cambiamenti

del profilo lipidico osservati con gli SGLT2 inibitori hanno suscitato qualche discussione<sup>(4)</sup>. Un aumento dose-correlato del colesterolo LDL (LDL-C) è stato osservato con canagliflozin come mostrato in una pooled analisi di dati tratti da quattro trials controllati versus placebo della durata di 26 settimane nei quali l'incremento percentuale medio rispetto al baseline era 4.5% e 8.0% per 100 mg e 300 mg canagliflozin, rispettivamente rispetto al placebo<sup>(15)</sup>. Le informazioni prescrittive di canagliflozin raccomandano di monitorare il LDL-C e di trattarlo secondo le indicazioni delle Linee Guida<sup>(81)</sup>. Un incremento statisticamente significativo nel colesterolo HDL (HDL-C) rispetto al baseline è stato osservato per canagliflozin in quattro di otto trials controllati versus placebo di fase III, mentre la riduzione della trigliceridemia con canagliflozin era di lieve entità e generalmente non statisticamente significativa<sup>(81)</sup>. Per i pazienti in trattamento con dapagliflozin in trials di fase III, è stato osservato un piccolo cambiamento in HDL-C (+2.1% a +9.3%), trigliceridi (-0.9% a -10.6%), e LDL-C (-0.5% a +9.5%), ma non era clinicamente rilevante<sup>(104)</sup>. Per empagliflozin in una pooled analisi di quattro studi controllati verso placebo di fase III è stato riportato un piccolo incremento nel HDL-C e LDL-C e un piccolo decremento nei trigliceridi dopo 24 settimane<sup>(105)</sup>.

Gli SGLT2 inibitori hanno effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare riducendo l'iperglicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa. Dati sugli eventi cardiovascolari maggiori come ictus, infarto miocardico e altre complicanze vascolari sono attualmente limitati. Numerosi studi ampi e protratti nel tempo con endpoints cardiovascolari sono in corso e forniranno dati nei prossimi 2-6 anni. I risultati tratti da metanalisi su outcomes cardiovascolari e morte non hanno mostrato evidenze suggestive per un aumentato rischio cardiovascolare con gli SGLT2 inibitori.

## Effetti sulla pressione arteriosa

Il diabete mellito di tipo 2 è frequentemente associato ad ipertensione arteriosa la quale può contribuire alla complicanze micro e macrovascolari<sup>(106)</sup>. Nei trials con SGLT2 inibitori si è osservata una riduzione della pressione arteriosa. Una recente meta-analisi ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolica di 4 mmHg nei soggetti in trattamento con SGLT2 inibitori rispetto al gruppo di controllo. La riduzione della pressione diastolica era anche significativa con una differenza media di -1.6 mmHg rispetto ai controlli<sup>(107)</sup>. Questi risultati sono in linea con quanto riscontrato in una meta-analisi precedente<sup>(66)</sup>. La meta-analisi più recente non mostrava un significativo incremento della ipotensione ortostatica, mentre nella meta-analisi precedente si era evidenziato un lieve incremento della ipotensione per gli SGLT2 inibitori rispetto agli altri farmaci impiegati nel trattamento del diabete (odds ratio of 2.68), ma non rispetto al placebo<sup>(66,107)</sup>. L'esatto meccanismo di riduzione della

pressione arteriosa rimane da chiarire, ma l'effetto della diuresi osmotica e il calo di peso sono probabilmente i fattori responsabili.

Nei trials con SGLT2 inibitori si è osservata una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolo-diastolica. L'esatto meccanismo di riduzione della pressione arteriosa rimane da chiarire, ma l'effetto della diuresi osmotica e il calo di peso sono probabilmente i fattori responsabili.

## Interazioni farmacologiche

### Dapagliflozin

Dal momento che dapagliflozin non induce né inibisce gli isoenzimi CYP ci sono minime potenziali interazioni farmacologiche<sup>(12)</sup>. Analisi di farmacocinetica sono state condotte per valutare potenziali interazioni con farmaci ipoglicemizzanti ed attivi sul sistema cardiovascolare<sup>(108,109)</sup>. Questi studi non hanno dimostrato interazioni o necessità di aggiustamento delle dosi in combinazione con pioglitazone, metformina, glimepiride, o sitagliptin<sup>(108)</sup>. Un secondo gruppo di studi è stato disegnato per escludere interazioni con simvastatina, valsartan, warfarin, o digossina<sup>(109)</sup>. Tutti i trattamenti sono stati ben tollerati. Né la simvastatina né il valsartan hanno mostrato alcun rilevante effetto sulla farmacocinetica di dapagliflozin. Dapagliflozin ha aumentato l'area sotto la curva per simvastatina, acido simvastatinico e valsartan approssimativamente del 19%, 30%, e 6%, rispettivamente e ha diminuito la massima concentrazione plasmatica osservata di valsartan approssimativamente del 6%. Questi effetti non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Inoltre dapagliflozin non ha effetti sulla farmacocinetica sia della digossina. Anche la farmacodinamica di warfarin non era influenzata da dapagliflozin. La rifampicina ha ridotto la esposizione totale di dapagliflozin del 22% e l'acido mefenamico l'ha aumentato del 51%. Nessun effetto clinicamente rilevante di rifampicina o acido mefenamico sulla farmacocinetica di dapagliflozin o sulla escrezione urinaria di glucosio mediata da dapagliflozin è stata osservata<sup>(110)</sup>. Dapagliflozin può aumentare il rischio di deplezione di volume quindi l'uso con diuretici dell'ansa non è raccomandato<sup>(11)</sup>.

### Canagliflozin

I farmaci che agiscono via uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi UGT (p.e., rifampicina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) aumentano il metabolismo di canagliflozin riducendo i livelli di farmaco attivo nel sangue. Pertanto la dose di canagliflozin potrebbe dover essere aumentata da 100 a 300 mg nei pazienti che assumono tali farmaci. D'altro canto il canagliflozin aumenta la area sotto la curva (AUC) per la digossina e i pazienti in terapia digitalica e in trattamento con canagliflozin dovrebbero essere attentamente monitorati<sup>(15)</sup>. È stato effettuato anche uno studio per valutare l'effetto dei

diuretici tiazidici su farmacocinetica, farmacodinamica e tollerabilità di canagliflozin senza documentare interazioni o effetti sulla tollerabilità<sup>(111)</sup>.

## Empagliflozin

La somministrazione di empagliflozin con numerosi farmaci è stata valutata in una serie di studi in aperto condotti su volontari sani. Questi studi hanno dimostrato che empagliflozin può essere somministrato con ipoglicemizzanti orali (metformina, sitagliptin) e con molti farmaci utilizzati nel trattamento delle malattie cardiovascolari (verapamil, ramipril, digossina e warfarin) in tutti i casi senza necessità di aggiustamento della dose sia per empagliflozin sia per gli altri farmaci. In uno studio simile i ricercatori hanno dimostrato che l'associazione con contraccettivi orali poteva essere somministrata senza aggiustamento della dose<sup>(19-27)</sup>.

Gli SGLT2 inibitori non presentano rilevanti interazioni farmacologiche. Poiché possono aumentare il rischio di deplezione di volume l'uso in associazione a diuretici dell'ansa non è raccomandato. Per il canagliflozin è consigliato un aumento posologico in associazione a farmaci che agiscono via uridinadifosfatoglucuronosiltransferasi UGT (p.e., rifampicina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) e un monitoraggio della digossinemia in pazienti in terapia digitalica.

## Rischio tumorale

Una "pooled analisi" di dati provenienti da 19 studi di fase IIb/III con tutti i dosaggi di dapagliflozin ha documentato che i tassi di incidenza di tumori erano simili per dapagliflozin (1.4%) e placebo/comparatori attivi (1.3%)<sup>(112)</sup> e inoltre non si è osservato un effetto cancerogeno o mutageno in dati su animali<sup>(68)</sup>. Tuttavia i tumori della mammella e della vescica erano numericamente maggiori con dapagliflozin rispetto a placebo/comparatori attivi<sup>(68,70,112,113)</sup>. Tale differenza era stata inizialmente motivo per rifiutare l'autorizzazione da parte della FDA. Il numero di pazienti inizialmente sottoposti alla valutazione della FDA erano 5501 con dapagliflozin e 3184 con placebo. Nove pazienti nel gruppo dapagliflozin (0,16% tutti maschi) avevano presentato una diagnosi di tumore della vescica rispetto ad un paziente nel gruppo placebo (0,03%). Tale dato non raggiungeva la significatività statistica. Tuttavia dal momento che l'IRR (incidence risk ratio) risultava superiore a 5 la FDA richiese ulteriori approfondimenti. Nei 30 mesi successivi all'iniziale valutazione si è verificato un solo ulteriore caso di tumore della vescica nel gruppo dapagliflozin. È inoltre stato notato che dei 10 soggetti che hanno manifestato tumore della vescica durante il trattamento 6 avevano già microematuria al baseline e altri 3 hanno sviluppato microematuria entro i primi sei mesi di trattamento. Inoltre tutti i casi si sono verificati nei primi due anni di esposizione senza nessun caso addizionale tra il secondo e il quarto anno

di esposizione. Questi dati rendono assai dubbia la correlazione tra dapagliflozin e tumori e assai probabile che i casi riportati siano pazienti già affetti dal tumore al momento dell'arruolamento negli studi. Sulla base di tali osservazione dapagliflozin ha ricevuto l'approvazione anche da FDA. Le indicazioni prescrittive per dapagliflozin negli Stati Uniti stabiliscono che il farmaco non dovrebbe essere usato in pazienti con tumore della vescica in fase attiva e dovrebbe essere usato con cautela in soggetti con anamnesi positiva per tale neoplasia<sup>(113)</sup>. Inoltre il "Dapagliflozin Summary of Product Characteristics" non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti trattati con pioglitazone dal momento che i dati epidemiologici suggeriscono un piccolo incremento del rischio di tumore della vescica con pioglitazone<sup>(68)</sup>. Relativamente al tumore della mammella nel report finale della FDA venivano riportati 12 casi in 2693 donne nel gruppo dapagliflozin (incidenza 0,45%) versus 3 casi in 1439 donne nel gruppo placebo (incidenza 0,21%). È bene osservare che in un gruppo di soggetti comparabili per età, l'incidenza attesa di tumore della mammella è 0,25% e che per le pazienti con diabete il rischio atteso è superiore. Inoltre 10 dei 12 casi sono stati identificati nel primo anno di randomizzazione portando alla conclusione che non vi sia un ruolo causale per dapagliflozin nello sviluppo del cancro mammario.

Il rischio di tumore della mammella e della vescica ed anche di tumore renale è stato monitorato negli studi clinici con canagliflozin<sup>(81)</sup>. L'incidenza di questi tumori è risultata bassa e simile nei vari gruppi di trattamento (tumore mammario 0.38%-0.46% versus 0.4%; tumore vescicale 0.06%-0.09% versus 0.11%; tumore renale 0.06%-0.09% versus 0.08%). Dall'analisi degli studi presentati per l'autorizzazione alla commercializzazione di empagliflozin EMA ha trovato una differenza per il tumore della vescica (due casi con empagliflozin versus nessun caso con placebo), ma stante il numero molto piccolo non ha ritenuto che fosse sufficientemente significativo per negare l'autorizzazione. Una piccola differenza era stata osservata anche per il melanoma, ma dati i numeri molto piccoli non è stato considerato rilevante<sup>(82)</sup>.

Gli SGLT2 inibitori non hanno mostrato un effetto cancerogeno o mutageno in dati su animali. Dall'analisi degli studi presentati per l'autorizzazione alla commercializzazione di canagliflozin e empagliflozin non sono emersi dati epidemiologici ritenuti rilevanti dalle autorità regolatorie. Relativamente a dapagliflozin le indicazioni prescrittive negli Stati Uniti stabiliscono che il farmaco non dovrebbe essere usato in pazienti con tumore della vescica in fase attiva e dovrebbe essere usato con cautela in soggetti con anamnesi positiva per tale neoplasia.

## Dosi approvate per uso clinico

### Dapagliflozin

La dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno come monoterapia e come terapia

di associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina. Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulinico secretagogo, come una sulfanilurea, una dose più bassa di insulina o del medicinale secretagogo può essere considerata per ridurre il rischio di ipoglicemia<sup>(70)</sup>.

## Canagliflozin

La dose iniziale raccomandata di canagliflozin è 100 mg una volta al giorno per via orale. Nei pazienti che tollerano canagliflozin 100 mg una volta al giorno che hanno un eGFR > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl = 60 mL/min e che necessitano di un controllo glicemico più stretto, la dose può essere aumentata a 300 mg per via orale una volta al giorno. Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose nei pazienti di età >75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio. Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare canagliflozin. Quando canagliflozin è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia<sup>(15)</sup>.

## Empagliflozin

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno in monoterapia o in associazione aggiuntiva con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina. Nei pazienti con eGFR > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> che tollerano empagliflozin 10 mg una volta al giorno e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno. La dose giornaliera massima è di 25 mg. Quando empagliflozin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia<sup>(82)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kruger DF, Bode B, Spollett GR. Understanding GLP-1 analogs and enhancing patients success. *Diabetes Educ.* 36 Suppl 3:44S-72S, 2010.
2. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 53(5):875-883, 2009.
3. Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 123(4):38-45, 2011.
4. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res* 9(2):117-123, 2012.
5. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab* 11(2):79-88, 2009.
6. Vallaeys L, Van Biervliet S, De Bruyn G, et al. Congenital glucose-galactose malabsorption: a novel deletion within the SLC5A1 gene. *Eur J Pediatr* 172(3):409-411, 2013.
7. Francis J, Geller D. Glucosuria, Primary Renal. In: Florian Lang, editor. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of*

- Disease. New York: Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg, 719-721, 2009.
8. Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo R. Glucose Toxicity. *Diabetes Care* 13:610-630, 1990.
9. Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W et al. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 80: 1037-1044, 1987.
10. Rossetti L, Smith D, Shulman GI et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalized tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 79:1510-1515, 1987.
11. Forxiga [prescribing information]. Available from: <http://www.forxiga.eu/prescribing-information>. Accessed November 16, 2013.
12. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 72(17):2289-2312, 2012.
13. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 13:669-672, 2011.
14. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 36(8):2154-2161, 2013.
15. INVOKANA® (canagliflozin) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2013.
16. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 22:463-86, 2013.
17. Seman L, Macha S, Nehmiz G et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2:152-61, 2013.
18. Macha S, Jungnik A., Hohl K et al. Effect of food on pharmacokinetic of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor and assessment of dose proportionality in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52(11):873-879, 2013.
19. Macha S, Dieterich S, Mattheus M et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, and metformin following co-administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51:132-40, 2013.
20. Brand T, Macha S, Mattheus M et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, coadministered with sitagliptin in healthy volunteers. *Adv Ther* 29:889-99, 2012.
21. Friedrich C, Metzmann K, Rose P et al. A randomized, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after coadministration in healthy male volunteers. *Clin Ther* 35:A33-A42, 2013.
22. Macha S, Mattheus M, Pinnetti S et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and glimepiride following co-administration in healthy volunteers: A randomised, open-label, crossover Study. *J Diab Res Clin Met* 1:1-7, 2012.
23. Macha S, Rose P, Mattheus M. et al. Lack of drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, and warfarin in healthy volunteers. *Diabetes Obes Metab* 15:316-23, 2013.
24. Giessmann T, Heise T, Macha S et al. Lack of interaction between the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin and hydrochlorothiazide or torasemide in

- patients with T2DM. Abstract 2440-PO presented at the 72<sup>nd</sup> Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Pennsylvania, PA, USA. *Diabetes* 61:A614, 2012.
25. Macha S, Sennewald R, Rose P et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and verapamil, ramipril, or digoxin in healthy volunteers. *Clin Ther* 35:226-35, 2013.
  26. Macha S, Lang B, Pinnetti S et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor and simvastatin following co-administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52(11):973-980, 2014.
  27. Macha S, Mattheus M, Pinnetti S et al. Effect of empagliflozin on the steady-state pharmacokinetics of ethinyl-estradiol and levonorgestrel in healthy female volunteers. *Clin Drug Investig* 33:351-7, 2013.
  28. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(4):650-657, 2009.
  29. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 33(10):2217-2224, 2010.
  30. Woo V, Tang W, Salsali A et al. Long-term Efficacy of Dapagliflozin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Presented at IDF World Diabetes Congress; Dubai, United Arab Emirates December 4-8, 2011.
  31. Bailey C, Gross J, Hennicken D et al. Dapagliflozin Add-on to Metformin in T2DM Inadequately Controlled with Metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 102 weeks trial. *BMC Med* 20: 43-53, 2013.
  32. Nauck M, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus Glipizide as add on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled, non inferiority trial. *Diabetes Care* 34(9):2015-2022, 2011.
  33. Nauck M, Del Prato S, Duran-Garcia S et al. Durability of Glycemic Efficacy over 2 Year with Dapagliflozin vs Glipizide as add-on Therapies in Patients whose Type 2 Diabetes Mellitus is Inadequately Controlled with Metformin. *Diabetes Obes Metabol* 2014; Jun 12.
  34. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 35(7):1473-1478, 2012.
  35. Wilding J, Woo V, Soler N, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156(6):405-415, 2012.
  36. Wilding J, Norwood P, T'Joens et al. A study of Dapagliflozin in Patients with T2DM receiving high doses of Insulin plus Insulin Sensitizers: Applicability of a Novel Insulin-independent tTreatment. *Diabetes Care* 32(9): 1656-1662, 2009.
  37. Wilding J, Woo V, Rohwedder K et al. Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving High Dose of Insulin: Efficacy and Safety over 2 Years. *Diabetes Metabol Obes* 16(2):124-136, 2014.
  38. Dapagliflozin [summary of product characteristics]. Middlesex, United Kingdom: Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca; 2013.
  39. Stenlof K, Cefalu W, Tong C, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemic control in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metabol* 2013; 15(4): 272-382
  40. Cefalu W, Leiter L, Yoon KH, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin, versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): a 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013; 382(9896): 941-950
  41. Davis SN. Canagliflozin, versus Glimepiride treatment in Patients with Type 2 Diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU trial). *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(1): 21-23.
  42. Wilding J, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. Presented at 72nd American Diabetes Association Scientific Sessions; June 8-12, 2012; Philadelphia, PA, USA.
  43. Wilding J, Mathieu C, Deng L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. Presented at 48th EASD Annual Meeting; Berlin, Germany October 1-5, 2012.
  44. Scherthaner G, Gross J, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52 week randomized trial. *Diabetes Care* 36(9): 2508-2515, 2013.
  45. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin over 52 week in patients with Type 2 Diabetes on background Metformin and Pioglitazone. *Diabet Obes Metab* 18(5): 467-477, 2014.
  46. Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy with or without oral agents in type 2 diabetes. Presented at 48th EASD Annual Meeting; Berlin, Germany October 1-5, 2012.
  47. Newsroom.lilly.com [homepage on the Internet]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; Boehringer Ingelheim. Available from: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=731715>. Accessed May 21, 2013..
  48. Roden M, Weng J, Eilbracht J et al on behalf of EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1(3):208-219, 2013.
  49. Ferrannini E, Berk A, Hantel S et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36(12):4015-4021, 2013.
  50. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. On behalf of EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 37(6):1650-1659, 2014.
  51. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al on behalf of EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 36(11):3396-404, 2013.
  52. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al on behalf of EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves

- glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 16(2):147-58.
53. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C et al on behalf of EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(9):691-700, 2014.
  54. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin Get al on behalf of EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 37(7):1815-1823, 2014.
  55. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context*. 2014 Jun 11;3:212262. doi: 10.7573/dic.212262. eCollection 2014.
  56. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study. *Diabetes Obes Metab* 15(5):403-409, 2013.
  57. Kashiwagi A<sup>1</sup>, Kazuta K, Goto K et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* doi: 10.1111/dom.12331, 2014. [Epub ahead of print]
  58. Kurosaki E, Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: Preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. J2013;139(1):51-59.
  59. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, et al. Ipragliflozin reduced HbA1c and body weight in Japanese type 2 diabetes patients who have inadequate glycaemic control on sulfonylurea or pioglitazone alone. Presented at 48th EASD Annual Meeting; October 1-5, 2012; Berlin, Germany.
  60. Kohei K., Hirota W, Yasuhiko I. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovascular Diabetology* 13:65-80, 2014.
  61. Tanizawa Y<sup>1</sup>, Kaku K, Araki E et al. Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter, open-label, randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother* 15(6):749-766, 2014.
  62. Seino Y<sup>1</sup>, Sasaki T, Fukatsu A et al. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin* 30(7):1245-1255, 2014.
  63. Zambrowicz B<sup>1</sup>, Freiman J, Brown PM et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 92(2):158-169, 2012.
  64. Powell DR<sup>1</sup>, Smith M, Greer J et al. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 345(2):250-259, 2013.
  65. Zambrowicz B<sup>1</sup>, Ogbaa I, Frazier K et al. Effects of LX4211, a dual sodium-dependent glucose cotransporters 1 and 2 inhibitor, on postprandial glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine tyrosine in a dose-timing study in healthy subjects. *Clin Ther* 35(8):1162-1173, 2013.
  66. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159(4):262-274, 2013.
  67. INVOKANA™ (canagliflozin) tablets, for oral use [prescribing information]. Janssen Pharmaceuticals Inc.; 2013. Available from: <http://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf>.
  68. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Bristol-Myers Squibb Company. Highlights of prescribing information: FORXIGA (dapagliflozin) tablets, for oral use; 2014. Available from: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_farxiga.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_farxiga.pdf).
  69. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 13(10):928-938, 2011.
  70. European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Forxiga (Dapagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure no. EMEA/H/C/002322; 2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf).
  71. Rosenstock J, Jelaska A, Kim G et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated (T2DM). *Diabetes* 62(Suppl 1): Abstract 1102-P, 2013.
  72. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metabol* 375:2223-2233, 2012.
  73. Nauck MA, Del Prato S, Rohwedder K et al. Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with T2DM inadequately controlled with metformin: 2-year results. 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA); San Diego, CA June 24-28, 2011: Poster #40-LB; 2011.
  74. Del Prato S, Nauck MA, Duran-Garcia S et al. Durability of dapagliflozin vs glipizide as add-on therapies in T2DM inadequately controlled on metformin: 4-year data. American Diabetes Association; Chicago: Poster #62-LB; June 21-25, 2013.
  75. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin for 24 weeks improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 62(Suppl 1):Abstract 1092-P, 2013.
  76. Benfield T, Jensen J and Nordestgaard B. Influence of diabetes and hyperglycemia on infectious disease hospitalization and outcome. *Diabetologia* 50:549-554, 2007.
  77. De Leon E, Jacober S, Sobel J et al. (2002) Prevalence and risk factors for vaginal candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 21, 2002.
  78. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract* 103: 373-381, 2014.
  79. Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 27:473-478, 2013.

80. Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 27: 479-484, 2013.
81. FDA (2013) Medical review NDA 204042, approved 29 March 2013 (Invokana). Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/204042Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000MedR.pdf)
82. EMA (2014) Jardiance: EPAR – Public assessment report (EAM). Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002677/WC500168594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf)
83. Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE et al. Effect of dapagliflozin on renal function *Diabetes* 61(Suppl 1):Abstract 1098-P, 2012.
84. Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE et al. Effect of dapagliflozin on renal function *Diabetes* 61(Suppl 1):Abstract 1098-P, 2012.
85. Toto RD, Wanner C, Gerich J, et al. No overall increase in volume depletion events with empagliflozin (EMPA) in a pooled analysis of more than 11,000 patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Am Soc Nephrol* 24(Suppl):Abstract SA-PO373, 2013.
86. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 14(11):990-999, 2012.
87. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 16(2):159-169, 2014.
88. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract* (1995) 41(2):72-84, 2013.
89. Bode B, Stenlof K, Sullivan D et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2), in older subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 55(Suppl 1):S315 (Abstract 765), 2012.
90. Kohan D, Fioretto P, Tang W and List J. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 85: 962-971, 2013.
91. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 15(5):463-473, 2013.
92. Macha S, Mattheus M, Halabi A et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 16(3):215-222, 2014.
93. De Nicola L, Gabbai F, Liberti et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 64: 16-24, 2014.
94. Gilbert R. Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 86(4):693-700, 2014.
95. Gembaradt, F, Bartaun, C., Jarzebska et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTRB ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 307: F317-F325, 2014.
96. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 9(6):e100777, 2014.
97. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W et al. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther* 33(11):1798-808, 2011.
98. Macha S, Rose P, Mattheus M et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab* 16(2):118-122, 2014.
99. Sinclair A<sup>1</sup>, Bode B, Harris S, Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord* 18;14:37, 2014.
100. Basile JN. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Diabetes Complications* 27(3):280-286, 2013.
101. Rodríguez-Gutiérrez R, Gonzalez-Saldivar G. Canagliflozin. *Cleve Clin J Med* 81(2):87-88, 2014.
102. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 166(2):217-223, 2013.
103. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin J, et al. Design of the empagliflozin cardiovascular (CV) outcome event trial in type 2 diabetes (T2D). *Can J Diabetes* 37(Suppl 4):S29-S30, 2013.
104. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med* 125(3):181-189, 2013.
105. Hach T, Gerich J, Salsali A, et al. Empagliflozin improves glycaemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials *Diabetes* 62(Suppl 1):Abstract 69-LB, 2013.
106. Ferrannini E, Cushman W. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 380: 601-610, 2012.
107. Baker, W., Smyth, L., Riche, D et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 8: 262-275.e9, 2014.
108. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride, or sitagliptin in healthy subjects *Diabetes Obes Metab* 13:47-54, 2011.
109. Kasichayanula S, Chang M, Liu X, et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther* 29(2):163-177, 2012.
110. Kasichayanula S<sup>1</sup>, Liu X, Griffen SC et al. Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab* 15(3):280-283, 2013.
111. Devineni D, Vaccaro N, Polidori Det al. Effects of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Clin Ther* 36(5):698-710, 2014.
112. Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch A-M et al. Safety of dapagliflozin in clinical trials for T2DM. *Diabetes* 61(Suppl 1):Abstract 1011-P, 2012.
113. US Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. FDA Briefing Document. NDA 202293. Dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>.

## Terapia personalizzata del diabete di tipo 2: rationale d'impiego degli SGLT2 inibitori



**M. Gallo**  
per il Gruppo Terapia Personalizzata  
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SC Endocrinologia Oncologica DU; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette

**Parole chiave:** Diabete tipo 2, Terapia personalizzata, Inibitori SGLT2  
**Keywords:** Type 2 diabetes, Personalized therapy, SGLT2 inhibitors

Il Giornale di AMD, 2015;18; S2:42-45

### Riassunto

Gli inibitori dell'SGLT2, antidiabetici orali di recente sviluppo, sono caratterizzati da un peculiare meccanismo di azione. A differenza di tutti gli altri antidiabetici, con l'eccezione degli inibitori dell'alfa-glucosidasi, non agiscono potenziando la secrezione insulinica da parte delle beta-cellule o favorendo l'azione insulinica a livello periferico, ma rimuovendo il sistema dal glucosio in eccesso attraverso i reni. Questo particolare meccanismo determina i 3 principali effetti favorevoli che caratterizzano gli inibitori dell'SGLT2: 1) riduzione della glicemia; 2) perdita di calorie con le urine, con conseguente calo ponderale; e 3) diminuzione della pressione arteriosa per effetto diuretico. Essi rappresentano una categoria di antidiabetici particolarmente versatile e promettente, destinata verosimilmente a trovare possibilità d'impiego nella maggior parte delle persone con diabete di tipo 2. Tra queste, l'impiego degli inibitori dell'SGLT2 sembra particolarmente indicato nei pazienti con sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa e con una situazione lavorativa a particolare rischio di ipoglicemie. Tra i soggetti per i quali questi farmaci non sono indicati vi sono i pazienti con insufficienza renale, a rischio di disidratazione/deplezione di volume, con infezioni urinarie ricorrenti e gli "anziani fragili".

### Summary

The recently developed oral antidiabetic agents SGLT2 inhibitors are characterized by a unique mechanism of action. Differently from all other antidiabetic agents but the alpha-glucosidase inhibitors, they do not act increasing insulin secretion by beta-cells or favoring insulin action at peripheral level. Rather, they act having the excess of glucose removed from the body system by the kidneys. This special mechanism determines the three main beneficial effects characterizing the SGLT2 inhibitors: 1) reduction of blood glucose; 2) loss of calories with the urine, resulting in weight loss; and 3) decrease in blood pressure by mean of the diuretic effect. They are a particularly versatile and promising antidiabetic class that can probably find a place in most people with type 2 diabetes. Among their main uses, SGLT2 inhibitors seem mainly indicated in overweight/obese patients, presenting high blood pressure, and in presence of occupational risks potentially related to hypoglycemia. Patients with renal failure, having dehydration/volume depletion risk, presenting recurrent urinary tract infections, and "frail elderly"

subjects are some of the patients for whom these drugs are not indicated.

Il diabete di tipo 2 è una patologia eterogenea, caratterizzata da un deficit parziale di secrezione insulinica spesso associato a una condizione, più o meno severa, di insulinoresistenza<sup>(1)</sup>. La sua variabilità di espressione patogenetica e clinica, insieme all'aumentata disponibilità di classi terapeutiche e di farmaci in grado di contrastarla, hanno indotto numerose società scientifiche a emanare raccomandazioni volte a una gestione personalizzata (o individualizzata) della malattia.

La personalizzazione dell'approccio al diabete di tipo 2 parte necessariamente dalla definizione degli obiettivi di compenso glicemico, più o meno stringenti a seconda di numerosi elementi che è opportuno considerare nella gestione complessiva del singolo soggetto<sup>(2)</sup>. Numerosi sono i fattori che contribuiscono a caratterizzare il fenotipo (fenotipizzare) di ciascun paziente<sup>(3)</sup> (Tabella 1). Il passo successivo è quello di personalizzare la tera-

**Tabella 1.** Alcuni dei fattori per la fenotipizzazione del paziente con diabete di tipo 2.

età e aspettativa di vita
durata del diabete
peso corporeo e distribuzione dell'adipe (BMI, WHR)
complicanze microvascolari e cardiovascolari
comorbidità
rischio di ipoglicemia e suo impatto sulla vita e l'attività professionale del paziente
variabilità glicemica e prevalenza iperglicemia a digiuno e/o post-prandiale
funzionalità epatica e renale
risorse economiche del sistema
grado di autonomia e sistema di supporto del paziente
contesto di cura (ospedale, domicilio, casa di cura, palliazione)
gravidanza
fragilità complessiva

pia, tenendo conto delle caratteristiche fenotipiche del soggetto e di quelle dei numerosi farmaci attualmente disponibili, come l'efficacia, il meccanismo d'azione, gli effetti glicemici e quelli extraglicemici, la facilità d'impiego, la tollerabilità, la durabilità e i costi. Il fine ultimo di questo approccio gestionale è di ottimizzare le risposte terapeutiche con una migliore tollerabilità e compliance del paziente, e con un impiego razionale e appropriato delle risorse.

Gli inibitori dell'SGLT2, l'ultima classe di antidiabetici in ordine temporale a essere stata introdotta nell'armamentario terapeutico per questa patologia, sono caratterizzati da un peculiare meccanismo di azione. A differenza di tutti gli altri antidiabetici, con l'eccezione degli inibitori dell'alfa-glucosidasi, non agiscono direttamente potenziando la secrezione insulinica da parte delle beta-cellule o favorendo l'azione dell'ormone a livello periferico, ma rimuovendo il sistema dal glucosio in eccesso attraverso l'emuntorio renale. Questo particolare meccanismo è alla base dei 3 principali effetti favorevoli che caratterizzano gli inibitori dell'SGLT2: 1) riduzione della glicemia; 2) perdita di calorie con le urine, con conseguente calo ponderale; e 3) diminuzione della pressione arteriosa per effetto diuretico. La riduzione della glicemia e della conseguente glucotossicità, indirettamente, favorisce poi la secrezione insulinica endogena, potenziando l'effetto glicosurico di questi farmaci. Queste specifiche caratteristiche di azione inducono a fare alcune considerazioni.

Innanzitutto, l'effetto sulla glicemia è indipendente dalla secrezione insulinica, con l'ovvia conseguenza di non essere accompagnato dal rischio di ipoglicemie (tipicamente associate all'utilizzo di secretagoghi o di insulina esogena). Un'altra conseguenza, altrettanto rilevante, è che l'efficacia di questi farmaci non è funzione della durata di malattia, ovvero dal logoramento della beta-cellula pancreatica e dalla sua capacità residua di secernere insulina; è quindi legittimo attendersi pari efficacia di azione in tutte le fasi di malattia, dall'esordio agli stadi più avanzati. L'unico fattore realmente determinante l'azione degli inibitori dell'SGLT2 è la funzionalità renale, che spesso tende a ridursi al progredire del diabete e con l'avanzamento dell'età. Un'ulteriore conseguenza deriva dal potenziale impiego di questa classe di farmaci in associazione con molti altri antidiabetici agenti con meccanismi complementari e sinergici, come raccomandato (per esempio) dal position statement ADA-EASD<sup>(4)</sup>, che rende le gliflozine particolarmente versatili.

Al fallimento del semplice intervento sullo stile di vita, come noto, la metformina rappresenta per la vasta maggioranza delle società scientifiche d'interesse diabetologico la prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2. Esistono peraltro situazioni nelle quali la metformina è controindicata, o non tollerata. Nella maggior parte dei contesti che controindicano l'impiego della metformina per il rischio potenziale di acidosi lattica (insufficienza renale, disidratazione, ipotensione grave), gli inibitori dell'SGLT2 non rappresentano una valida soluzione alternativa: non per il rischio di

tossicità, ma – come si è detto – per il loro particolare meccanismo d'azione, dipendente da una valida funzionalità renale. Nel caso invece in cui vi sia una reale intolleranza alla biguanide per il perdurare di reazioni avverse (per es., addominalgie), la scelta dell'antidiabetico da usare come primo farmaco dovrà tenere in considerazione tutti i fattori sopra enunciati. L'algoritmo per il controllo glicemico dell'AACE<sup>(5)</sup> contempla l'impiego degli inibitori dell'SGLT2 in monoterapia e in associazione duplice e triplice, ammonendo unicamente circa la disponibilità di scarsi studi clinici in proposito, necessariamente in numero inferiore rispetto ad altri antidiabetici d'impiego più consolidato. Di contro, i principi di utilizzo dell'algoritmo AACE sottolineano come minimizzare il rischio di ipoglicemie e di aumento ponderale debbano rappresentare delle priorità nella scelta del medico, per motivi di sicurezza e aderenza del paziente, ma anche in considerazione dei costi complessivi che tali aspetti comportano. L'applicazione di tali principi rende quindi queste molecole particolarmente interessanti e vantaggiose.

Il position-statement ADA-EASD sull'approccio "patient-centered" al diabete di tipo 2 comprende, nel suo aggiornamento 2015, le gliflozine tra i farmaci da utilizzare in subordine alla metformina, definendoli come una categoria dall'efficacia intermedia: una scelta discutibile, considerando che tra i farmaci definiti ad alta efficacia sono comprese le sulfoniluree e il pioglitazone, farmaci nei confronti dei quali gli studi di confronto finora effettuati hanno dimostrato la non inferiorità delle gliflozine (e talvolta addirittura la loro superiorità)<sup>(4)</sup>. Il documento rimarca l'alto costo di questi farmaci, ma anche gli effetti vantaggiosi in termini di controllo del peso e di rischio di ipoglicemie.

Anche gli algoritmi AMD per la personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2, aggiornati nel settembre 2014, prevedono l'impiego degli inibitori dell'SGLT2, già in monoterapia (nei pazienti intolleranti alla metformina) o come terapia di associazione nelle situazioni con iperglicemia a digiuno e post-prandiale<sup>(6-7)</sup>. Nella proposta di AMD, l'impiego delle gliflozine nei soggetti con diabete di tipo 2 è contemplato in 3 dei 6 algoritmi previsti, e specificatamente: 1) nel paziente normopeso o sovrappeso (BMI <30 kg/m<sup>2</sup>) con iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 48-75 mmol/mol [tra 6,5 e 9%]); 2) nel paziente con obesità (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) e iperglicemia lieve/moderata; e 3) nel paziente con rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata. In queste situazioni, che rendono conto della netta maggioranza delle persone con diabete, le gliflozine vengono consigliate in tutte le situazioni di "iperglicemia mista", fatte salve (per i motivi sopra esposti) la presenza di una funzionalità renale adeguata (velocità di filtrato glomerulare >60 mg/ml secondo MDRD o CKD-EPI) e le possibilità di associazione con altri antidiabetici secondo quanto raccomandato dalle rispettive schede tecniche. Non è invece contemplato l'utilizzo delle gliflozine nell'algoritmo dedicato ai soggetti con insufficienza renale e in quello per la gestione del pa-

ziente fragile, definito sulla base di criteri non tanto di anzianità anagrafica, quanto di fragilità complessiva (decadimento cognitivo, importante impedimento funzionale, allettamento, storia di comorbidità invalidanti). In quest'ultima categoria di individui, gli inibitori dell'SGLT2 non trovano indicazione per il rischio di deplezione di volume, con ipotensione ortostatica e disidratazione, associato al loro particolare meccanismo d'azione, favorito in molti casi dal contemporaneo impiego di diuretici e/o da una limitata capacità di introdurre adeguate quantità di liquidi. L'età avanzata non rappresenta un criterio di controindicazione assoluta all'impiego di questi farmaci, né un'indicazione all'utilizzo di posologie differenti, ma va tenuto conto che gli studi su soggetti con oltre 75 anni sono limitati e della maggiore frequenza di controindicazioni che si accompagnano a questa fase della vita. Riguardo alla scelta di inserire le gliflozine nella sola "parte destra" degli algoritmi AMD, quella delle situazioni con iperglicemia a digiuno e post-prandiale, è dettata prevalentemente da ragioni di prudenza legate alla scarsa esperienza maturata finora con questi farmaci, specialmente in Italia, ma anche dai costi e dalla disponibilità di antidiabetici con maggiore efficacia selettiva sull'iperglicemia isolata basale (per es. pioglitazone e agonisti recettoriali del GLP-1 "long-acting") o su quella post-prandiale (glinidi, acarbose e agonisti recettoriali del GLP-1 "short-acting"). I sempre più numerosi studi sull'efficacia delle gliflozine in tutti i contesti di iperglicemia e la progressiva diffusione del loro impiego vedranno probabilmente l'estensione di questi farmaci anche nei pazienti con iperglicemia isolata basale/a digiuno (>115 mg/dl) o post-prandiale (>160 mg/dl), nei prossimi aggiornamenti degli algoritmi AMD. A tale proposito, sarà poi interessante verificare la reale esistenza di differenze di efficacia sull'iperglicemia post-prandiale tra le varie molecole appartenenti a questa classe. I dati attuali, derivanti da studi di fase 3, indicherebbero una maggiore efficacia in questo senso del canagliflozin (alla dose di 300 mg/die) rispetto al dapagliflozin, probabilmente legata alla parziale inibizione anche degli SGLT1 espressi a livello intestinale esercitata dal canagliflozin, con conseguente riduzione dell'assorbimento del glucosio a tale livello<sup>(8-9)</sup>.

L'algoritmo AMD e quello AACE, così come il position statement ADA-EASD e gli standard di cura AMD-SID 2014, raccomandano inoltre di tenere in debita considerazione l'altra principale limitazione all'impiego delle gliflozine, ovvero il rischio aumentato di infezioni genitali e delle vie urinarie (specie del tratto inferiore). Tali infezioni, più comuni nel sesso femminile, risultano spesso facilmente gestibili con i trattamenti standard; in individui con infezioni ricorrenti, tuttavia, questi farmaci non rappresentano una soluzione appropriata.

Al momento, l'algoritmo per la definizione della terapia individuale del diabete mellito di tipo 2, realizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e presentato alla stampa nel

gennaio 2015, non prevede ancora l'utilizzo degli inibitori dell'SGLT2 (la cui commercializzazione in Italia di recente è stata autorizzata)<sup>(10)</sup>. Non è quindi attualmente nota l'opinione ufficiale dell'AIFA sulla collocazione ideale di questi nuovi farmaci nel percorso terapeutico individualizzato del diabete di tipo 2.

Dal punto di vista fisiopatologico, diverse possibilità di associazione con altri antidiabetici possiedono certamente un razionale, controbilanciato talvolta da alcuni limiti.

- **Inibitori dell'SGLT2 + pioglitazone:** l'effetto diuretico delle gliflozine può risultare vantaggioso nei soggetti trattati con glitazoni, per il rischio associato a questi ultimi di ritenzione di liquidi, scompenso cardiaco e aumento ponderale. Per converso, i dati epidemiologici preliminari sull'utilizzo del dapagliflozin, seppure non confermati da studi successivi o su altre gliflozine, avevano rilevato un numero di tumori della vescica superiore all'atteso, ragione per la quale la scheda tecnica del dapagliflozin non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti trattati con pioglitazone (per il modesto e controverso incremento del rischio della stessa neoplasia). Altro elemento da tenere in considerazione è l'effetto sul metabolismo osseo. È stato infatti segnalato un aumento delle fratture ossee con dapagliflozin e canagliflozin (un dato che non è ancora stato confermato, così come l'ipotesi di un maggior tasso di demineralizzazione ossea con questi farmaci), ed è noto come gli effetti sfavorevoli sull'osso dei glitazoni rappresentino la loro maggiore limitazione, insieme allo scompenso cardiaco.
- **Inibitori dell'SGLT2 + inibitori DPP4 o agonisti recettoriali del GLP-1:** in alcuni studi condotti sull'uomo è stato riscontrato come l'utilizzo delle gliflozine determini un effetto di riduzione della glicemia inferiore a quanto ci si potrebbe attendere sulla base della glicosuria indotta, spiegabile verosimilmente con un incremento della gluconeogenesi indotta da una maggiore secrezione di glucagone<sup>(11-12)</sup>. L'associazione di farmaci agenti sull'asse delle incretine potrebbe quindi potenziare gli effetti ipoglicemizzanti degli inibitori dell'SGLT2. Inoltre, l'azione neutrale sul peso degli inibitori del DPP4 e quella favorevole degli agonisti del recettore del GLP-1 possono risultare potenziate dagli effetti favorevoli delle gliflozine, trovando particolare indicazione nei soggetti sovrappeso o obesi. Come sottolineato dal position statement ADA-EASD, tuttavia, i dati provenienti da studi sull'associazione tra gliflozine e agonisti recettoriali del GLP-1 sono ancora pochi.
- **Inibitori dell'SGLT2 + metformina:** tale associazione è certamente vantaggiosa laddove sia fondamentale evitare il rischio di ipoglicemie, come nei soggetti che svolgono professioni per le quali tali eventi metterebbero a rischio l'incolumità propria e quella altrui (autisti, manovratori, lavoratori su impalcature, ecc.).
- **Inibitori dell'SGLT2 + sulfoniluree o insulina:** gli effetti favorevoli sul peso dei primi possono bi-

lanciare quelli svantaggiosi dei secondi, riducendo il fabbisogno insulinico; con questa associazione va tenuta in considerazione la possibilità di ipoglicemie, che seppur legata alle sulfoniluree e all'insulina può essere accentuata dal meccanismo d'azione delle gliflozine. È quindi raccomandabile operare una prudente riduzione delle dosi.

- **Inibitori dell'SGLT2 + inibitori dell'alfa-glucosidasi:** come per la maggior parte degli altri anti-diabetici, questa è certamente l'associazione meno studiata. Con questa terapia viene sfruttata al massimo la riduzione del carico glicemico derivante dal rallentamento dell'assorbimento gastrointestinale e dall'induzione di glicosuria, senza stimolare direttamente la secrezione insulinica. Questa associazione può risultare appropriata nelle persone verosimilmente non insulinoresistenti e/o con deficit secretorio beta-cellulare (per es., soggetti magri con durata di malattia prolungata, o affetti da patologie pancreatiche), ma anche in alcune etnie notoriamente più responsive agli effetti dell'acarbosio, come quelle dell'estremo oriente (peraltro, sempre più rappresentate anche tra la nostra popolazione).

Concludendo, gli inibitori dell'SGLT2 rappresentano una categoria di anti-diabetici particolarmente versatile e promettente, destinata verosimilmente a trovare possibilità d'impiego nella maggior parte delle persone con diabete di tipo 2. Chiaramente, come per gli altri farmaci, occorrerà tenere in considerazione anche il loro costo complessivo (valutando sia prezzo di commercializzazione sia i potenziali risparmi derivanti dalla minore incidenza di ipoglicemie e dal loro profilo di efficacia/sicurezza). Dovendo identificare dei soggetti con maggiori probabilità di trarre beneficio dal loro impiego, si possono immaginare i pazienti che presentino, in qualunque fase di malattia diabetica, contemporaneamente o in maniera separata: sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, rischio correlato all'insorgenza di ipoglicemie, e sindrome metabolica (per l'effetto favorevole di diverse gliflozine su colesterolo HDL, trigliceridi e acido urico). Tra i soggetti per i quali questa nuova classe di anti-diabetici non risulta indicata, sono identificabili coloro che presentano insufficienza renale, rischio di disidratazione/deplezione di volume, infezioni urinarie ricorrenti, gli "anziani fragili" e – forse – quelli a rischio aumentato di fratture scheletriche e di tumori della vescica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2014. Reperibili al sito: <http://www.standarditaliani.it/> (ultimo accesso: 5 febbraio 2015).
2. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2013 Jun;36(6):1779-88. doi: 10.2337/dc13-0512.
3. Del Prato S1, LaSalle J, Matthaai S, et al. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010 Feb;64(3):295-304. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02227.x.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38(1):140-149, 2015.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract* 19(2):327-36, 2013. Reperibile al sito: [https://www.aace.com/files/aace\\_algorithm.pdf](https://www.aace.com/files/aace_algorithm.pdf) (ultimo accesso: 5 febbraio 2015).
6. Ceriello A, Gallo M, Candido R, et al. Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. *Pharmgenomics Pers Med* 7:129-136, 2014.
7. Ceriello A, Candido R, De Cosmo S et al. La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2. Reperibile al sito: [http://www.aemmedi.it/algorithmi\\_it\\_2014/](http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2014/) (ultimo accesso: 5 febbraio 2015)
8. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 15(4):372-82, 2013. doi: 10.1111/dom.12054.
9. Stein P, Berg JK, Morrow L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism* 63(10):1296-303, 2014. doi: 10.1016/j.metabol.2014.07.003.
10. Algoritmo AIFA per la definizione della terapia individuale del diabete mellito di tipo 2. Reperibile al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modello-algoritmo-terapia-diabete> (ultimo accesso: 5 febbraio 2015)
11. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124(2):509-14, 2014. doi: 10.1172/JCI70704.
12. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 124(2):499-508, 2014. doi: 10.1172/JCI72227.

## Il pieghevole degli ipoglicemizzanti: uno strumento di appropriatezza



**F. Strollo**

felix.strollo@gmail.com

*Docente del Corso di Perfezionamento in Nutrizione e Benessere, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano*

**Parole chiave:** Appropriatezza, Farmaci ipoglicemizzanti, Diabete, Terapia del diabete

**Keywords:** Appropriateness, Hypoglycemic agents, Diabetes, Diabetes therapy

Il Giornale di AMD, 2015;18; S2:46-48

Cari Colleghi,

cercando di rispondere al mandato istituzionale il Gruppo Appropriatezza Terapeutica ha voluto cercare di creare uno strumento semplice di facile consultazione, ma quanto più possibile completo relativo al profilo di sicurezza ed efficacia degli ipoglicemizzanti, esclusa l'insulina.

Per assicurare un prodotto di qualità e utile anche ai fini di scelte inattaccabili sotto il profilo medico-legale, siamo partiti dall'analisi delle RCP (i foglietti illustrativi depositati all'EMA) per poi arricchire quanto riportato in questi ultimi con i dati della letteratura anche successiva all'approvazione ministeriale.

Il lavoro quindi è stato improntato al rigoroso rispetto dell'EBM ma non per questo ha rinunciato a dare peso all'esperienza clinica di tutti noi. Tale scelta è nata dalla convinzione che fosse necessario assumersi la responsabilità delle scelte piuttosto che offrire un prodotto inoppugnabilmente "asettico" ma poco utile al contesto della diabetologia, fatto per lo più di casi complessi e ben lontani dalla perfezione dei trial clinici randomizzati.

Quanto appena detto vale in modo particolare per solfaniluree e repaglinide che, ai fini dell'approvazione all'immissione sul mercato non si sono dovute confrontare con i rigidi protocolli di studio imposti ora dalle autorità regolatorie e pertanto nei foglietti illustrativi presentano ancora indicazioni poco dettagliate. Solo dopo anni di esteso utilizzo, infatti, tali farmaci sono stati almeno in parte oggetto di lavori di revisione critica e meta-analisi che suggeriscono particolare attenzione in rapporto ad alcune patologie potenziali o clinicamente manifeste.

Anche per molte altre molecole, del resto, non è stato possibile riferirsi a evidenze di letteratura inoppugnabili e quindi vedrete che in alcuni casi – proprio per sottolineare la scarsità delle prove a sostegno – abbiamo evidenziato in giallo l'indicazione condivisa ed a volte aggiunto un asterisco che rimanda al testo per esteso che stiamo elaborando in questo periodo e vedrà la luce in un numero successivo del Giornale.

Sulla facciata frontale del pieghevole troverete un prospetto nel quale per ogni molecola, inserita a sua volta nel contesto di una specifica classe (inibitori dell'alfaglicosidasi, insulino-sensibilizzanti, secretagoghi, agonisti

recettoriali del GLP-1, inibitori della DPP-4 e SGLT2-inibitori), viene riportato un giudizio sintetico in merito a:

- efficacia sulla glicemia a digiuno (FPG) o postprandiale (PPG)
- durata d'azione (ore)
- rischio ipoglicemico
- effetto sul peso corporeo
- via di eliminazione
- uso nell'anziano > 75 anni in buone condizioni generali.

A tale proposito vengono utilizzati simboli a cui si rimanda all'apposita legenda posta alla base della singola colonna.

Sulla facciata posteriore troverete invece le indicazioni relative alla appropriatezza prescrittiva in rapporto alla presenza o meno di una patologia epatica, renale o cardiaca.

Per ottemperare ad una delle componenti fondamentali dell'appropriatezza, il rispetto delle regole di trasparenza e tracciabilità dell'operato, abbiamo preferito uscire dalla vaghezza di alcune indicazioni contenute nei foglietti illustrativi utilizzando la classificazione CHILD per le epatopatie e i limiti di filtrato glomerulare per grado di compromissione renale. Per quanto attiene alle patologie cardiache, invece, ci siamo riferiti solo alla cardiopatia ischemica (CHD) ed allo scompenso cardiaco (NYHA).

Si comprenderà bene come tale lavoro abbia richiesto un'analisi quanto più approfondita possibile della letteratura e un'assunzione di responsabilità nel definire i limiti di un campo a volte nebuloso e comunque suscettibile nel tempo di revisioni in base all'incessante evoluzione della materia, ma speriamo che lo sforzo profuso risulti clinicamente apprezzabile.

Ovviamente, come ogni gruppo di studio, non riteniamo esaurito il nostro compito in questa prima stesura ma intendiamo rendere dinamico il prodotto attuale, perfezionandolo nel tempo – sulla base sia delle vostre osservazioni sia dei nuovi dati della letteratura – e arricchendolo via via di nuove molecole che si renderanno disponibili in commercio.

Buon lavoro

## Il pieghevole dell'Appropriatezza Terapeutica

Classe	Molecola	Efficacia su		Durata d'azione (ore)	Rischio ipoglicemico	Effetto sul peso corporeo	Via di eliminazione	Anziano >75 anni in buone condizioni generali
		FPG	PPG					
Inibitori α-glicosidasi	Acarbose	A	M	4	A in monoterapia	↔	I	I
	Metformina	M	L	7-12	A in monoterapia	↓	R	C se IRC o altre cause di accumulo lattato
Insulino-sensibilizzanti	Pioglitazone	M	L	24-30	A in monoterapia	↑	SGE + R minimo	C
	Glibenclamide	M	M/F	20-24	G	↑	R	S
	Gliclazide	M	M/F	10-15 (24 se RM)	M in assenza di alcuni determinanti	↑	R	C
	Glimepiride	M	M/F	24	G	↑	R + F	C
Secretagoghi	Glipizide	M	M	12-14	M in assenza di alcuni determinanti	↑	R	C
	Gliquidone	M	M	8-10	M in assenza di alcuni determinanti	↑	F	C
	Repaglinide	L	F	6-8	M in assenza di alcuni determinanti	↑	F	C per mancanza di evidenza
	Exenatide BID	M	F	2-4	A in monoterapia	↓	R	C per mancanza di evidenza
GLP1-RA	Exenatide LAR	F	M	4-8 giorni	A in monoterapia	↓	R	C per mancanza di evidenza
	Liraglutide	F	M	10-14	A in monoterapia	↓	R + F + SGE	C per mancanza di evidenza
	Lixisenatide	M	M/F	3-4	A in monoterapia	↓	R	C per mancanza di evidenza
	Sitagliptin	M	M/F	8-14	A in monoterapia	↔	R	I
Inibitori DPP-4	Vildagliptin	M	M/F	2-3	A in monoterapia	↔	R	I
	Saxagliptin	M	M/F	2.2-3.8	A in monoterapia	↔	R	I
	Linagliptin	M	M/F	10-40	A in monoterapia	↔	R	I
	Alogliptin	M	M/F	12-21	A in monoterapia	↔	R	I
SGLT2 inibitori	Canaglifozin	M	M/F	12.9	A in monoterapia	↓	SGE + R	C
	Dapaglifozin	M	L	10.6-13.1	A in monoterapia	↓	R + SGE	S
	Empaglifozin	M	L	13.1	A in monoterapia	↓	R + SGE	C

A (= assente)  
L (= lieve)  
M (= moderata)  
F (= forte)

L (= lieve)  
M (= moderata)  
F (= forte)

↑ (= aumento)  
↔ (= neutro)  
↓ (= riduzione)

L (= lieve)  
M (= moderata)  
G (= grave)

F (= fegato)  
R (= rene)  
SGE (= sistema gastroenterico)

I (= indicato)  
S (= sconsigliato)  
C (= da utilizzare con qualche cautela)

Giudizio incerto perché la letteratura in merito è scarsa

GLP1- RA = agonisti recettoriali del GLP1

Nota: in riferimento alla nota "M in assenza di alcuni determinanti" si intende che il rischio diventa grave in presenza di determinanti quali basso grado di educazione, nefro- o epatopatia o altro fattore che nel caso specifico risulti clinicamente rilevante.



## Il pieghevole dell'Appropriatezza Terapeutica

Classe	Molecola	Epatopatia			Nefropatia con GFR mL/min:				Cardiopatia			Altre contro-indicazioni	Effetti collaterali (vedi legenda)
		Child A	Child B	Child C	> 60	60-30	< 30	Dialisi	Assente	CHD	NYHA		
Insulino-sensibilizzanti	Metformina	OK	No	No	Si	Ridurre dose	No	No	OK	OK	II-IV	IR	GE, S
	Pioglitazone	OK	Attenzione	No	Si	Si	Si	No	OK	OK	No	V	OS, V, C, F, O
Inibitori $\alpha$ -glucosidasi	Acarbose	OK	Attenzione	No	Si	Si	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
	Glibenclamide	OK	Attenzione	No	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	Attenzione	-	E (deficit G6PD)
Secretagoghi	Glicazide	OK	Attenzione	No	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	OK	-	E (deficit G6PD)
	Glimepiride	OK	Attenzione	No	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	OK	-	E (deficit G6PD)
	Glipizide	OK	Attenzione	No	OK	Ridurre dose, monitorare	No	No	OK	OK	OK	-	Insufficienza surrenalica; E (deficit G6PD)
GLP1-RA	Glitaidone	OK	Attenzione	No	OK	Ridurre dose	No	No	OK	Attenzione	OK	-	Insufficienza surrenalica; E (deficit G6PD)
	Repaglinide	OK	Ridurre dose	No	OK	Attenzione	Attenzione	No	OK	Attenzione	OK	-	-
	Exenatide BID	OK	OK	OK	OK	5 mg	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
	Exenatide LAR	OK	OK	OK	OK	No	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
	Liraglutide	OK	No	No	OK	OK	No	No	OK	OK	III e IV lim	GE	GE
	Lixisenatide	OK	OK	OK	OK	Attenzione	No	No	OK	OK	OK	GE	GE
	Stiaglipitin	OK	OK	No	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg	OK	OK	OK*	-	RF, cefalea
	Vildagliptin	OK	No	No	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg c lim	OK	OK	IV No*	-	vertigini
	Saxagliptin	OK	OK	No	5 mg	2.5 mg	2.5 mg c lim	No	OK	OK	III e IV c*	-	D, vertigini
	Inibitori DPP-4	Linaagliptin	OK	OK	OK	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	OK	OK	OK*	-
Alogliptin		OK	OK	No	25 mg	12.5 mg	6,25 mg	6,25 mg	OK	OK	OK*	-	RF, cefalea
Canagliptin		OK	OK	No	OK	GFR 60-45 dose max 100 mg	GFR < 45 No	No	OK	OK	OK	-	Infezioni genito-urinarie deplezione di volume
Dapagliflozin		OK	OK	Ridurre dose	OK	No	No	No	OK	OK	OK	V	Infezioni genito-urinarie deplezione di volume
SGLT2 inibitori	Empagliflozin	OK	OK	No	OK	GFR 60-45 dose max 10 mg	GFR < 45 No	No	OK	OK	OK	-	Infezioni genito-urinarie deplezione di volume

Giudizio incerto perché la letteratura in merito è scarsa

c lim = occorre cautela perché l'esperienza è limitata; III e IV c = in III e IV classe NYHA occorre cautela; III e IV lim = in III e IV classe NYHA l'esperienza è limitata

IR (= insufficienza respiratoria); RF (= rinofaringite); F (= fegato); R (= rene); C (= cuore); D (= derma); GE (= gastroenterico); OS (= osso); O (= occhio); S (= sangue); V (= vescica); P (= pancreas)

\* Si rimanda al testo per i particolari