

OTTOBRE 2024

L'USO DEI FARMACI ANTIDIABETICI IN TOSCANA

RAPPORTO

A cura di:

Francesco Profili, Paolo Francesconi (ARS Toscana, Osservatorio di Epidemiologia)
Edoardo Mannucci (Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di medicina sperimentale e clinica)



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

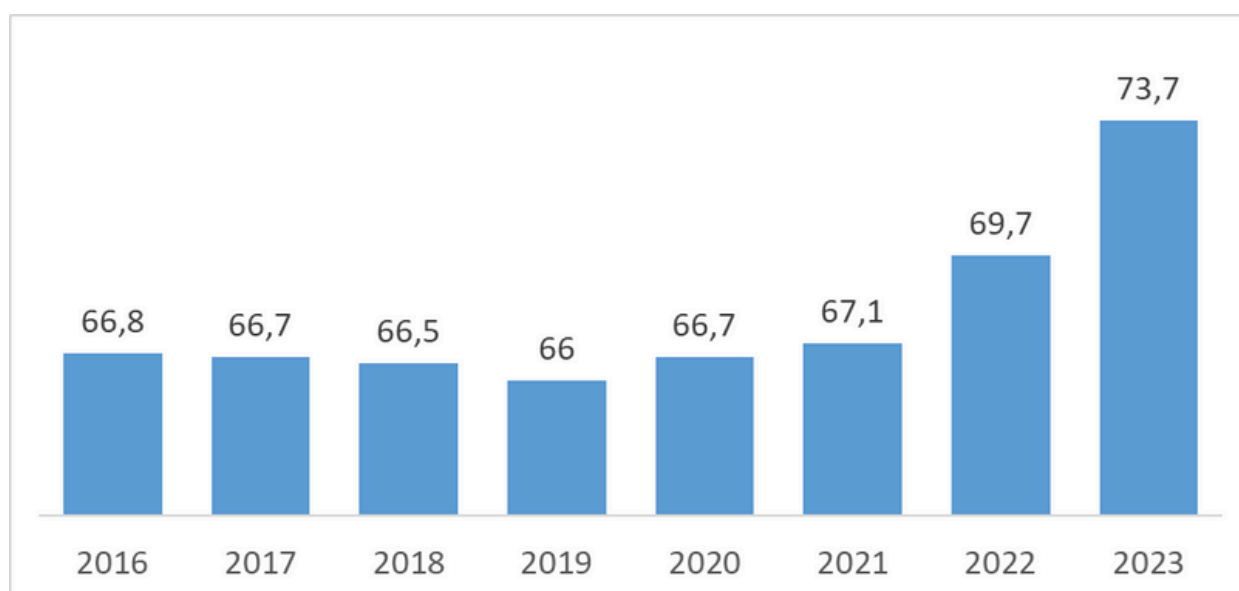
SOMMARIO

1. L'erogazione dei farmaci antidiabetici.....	3
2. Esposizione e aderenza nella popolazione.....	8
Conclusioni.....	15
Appendice.....	17
Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate.....	17

1. L'EROGAZIONE DEI FARMACI ANTIDIABETICI

Il consumo dei farmaci per il diabete[1] è aumentato nel periodo 2016-2023, passando da 66,8 a 73,7 DDD ogni 1.000 abitanti/die, con una variazione media annuale (CAGR)[2] dell'1,4% (**Figura 1**). In particolare negli ultimi due anni si rileva un aumento più deciso rispetto al periodo 2016-2021. Nei due anni di pandemia più intensi in termini di diffusione del contagio e ricaduta sul servizio sanitario non si è registrata alcuna flessione nei consumi, segno che il servizio regionale è riuscito ad assicurare una continuità assistenziale ai pazienti diabetici, anche grazie all'introduzione delle televisite specialistiche e della sempre maggiore diffusione della ricetta dematerializzata.

Figura 1. Consumo di antidiabetici – DDD per 1.000 abitanti/die – Toscana, periodo 2016-2023 – Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED



I farmaci più erogati nel trattamento del diabete sono la metformina (33,7 DDD ogni 1.000 abitanti/die quando usata da sola o in associazione ad altri farmaci) e le insuline da sole o associate ad analoghi del GLP-1 (14,4 DDD per 1.000 abitanti/die). Le glifozine, da sole o in associazione, rappresentano la terza categoria a maggior utilizzo (10,7 DDD per 1.000 abitanti/die) e sono in forte aumento rispetto al 2016, +59,5% solo nell'ultimo anno, come gli analoghi del GLP-1 (+36,3% mediamente ogni anno, +31,9% rispetto al 2022). In diminuzione invece il consumo di sulfaniluree e repaglinide (**Tabella 1**). Tra le tre categorie di farmaci di più recente introduzione, le gliptine sono le più utilizzate (7,6 DDD, considerando anche le associazioni con metformina, glitazone o glifozine) anche se con un andamento variabile rispetto al 2022 (in riduzione del 5,9% quelle associate a metformina e del 4,2% quelle associate a glitazone, in aumento del 60,1% in associazione alle glifozine e del 5,4% da sole).

Rispetto al 2022, si osserva un forte aumento dei consumi delle glifozine da sole (+74,6%) e in associazione alla metformina (+26,1%), così come degli analoghi del GLP-1 da soli (+27,3%) e in associazione alle insuline (quasi triplicati).

[1] Per i farmaci considerati si veda l'appendice.

[2] Il CAGR (indice medio di variazione annua) è calcolato come media geometrica della variazione misurata dal 2016 al 2023.

04

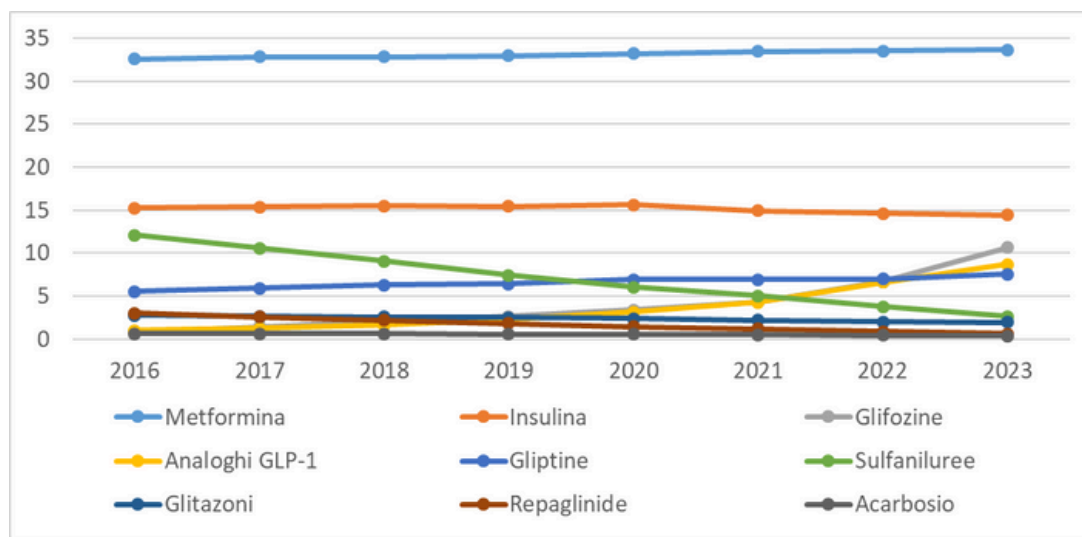
Tabella 1. Consumo di antidiabetici, per categoria terapeutica o principio attivo – DDD per 1.000 abitanti/die – Toscana, periodo 2016-2023 – Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

Categoria terapeutica	DDD per 1.000 ab/die	Var. % 23-22	Var. media % 23-16
Metformina	28,6	-0,2	+1,4
Analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	8,2	+27,3	+35,2
Insuline fast acting	7,7	-3,9	-1,8
Glifozine (inibitori SGLT2) da sole	7,1	+74,6	+42,4
Insuline long acting	6,2	-2,8	+0,6
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	4,6	+5,4	+7,5
Glifozine (inibitori SGLT2) associate alla metformina	2,4	+26,1	+41,7
Sulfaniluree da sole	2,2	-30,0	-18,5
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a metformina	1,7	-5,9	-6,6
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a glifozine (inib. SGLT2)	1,2	+60,1	n. c.
Glitazoni da soli	1,1	-3,3	-2,3
Glitazoni in associazione metformina	0,7	-8,3	-7,9
Repaglinide	0,6	-31,2	-20,6
Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	0,5	+247,8	n. c.
Acarbosio	0,4	-9,9	-5,8
Sulfaniluree in associazione a metformina	0,3	-32,3	-24,8
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a pioglitazone	0,1	-4,2	+6,7
Insuline combinate (long/intermediate con fast)	0,1	-27,2	-21,5
Sulfaniluree in associazione a pioglitazone	<0,1	-18,0	-19,4
Insuline intermediate acting	<0,1	-36,2	-35,5
Totale	73,7	+5,8	+1,4
Principio attivo (da solo o in associazione)			
Metformina	33,7	+0,3	+0,5
Insulina	14,4	-1,2	-0,8
Glifozine	10,7	+59,5	+44,6
Analoghi del GLP-1	8,7	+31,9	+36,3
Gliptine	7,6	+8,1	+4,6
Sulfaniluree	2,6	-30,1	-19,6
Glitazoni	1,9	-5,5	-5,0
Repaglinide	0,6	-31,2	-20,6
Acarbosio	0,4	-9,9	-5,8

Il consumo di metformina negli anni si mantiene costantemente molto al di sopra degli altri principi attivi, è infatti più del doppio rispetto al secondo principio attivo più consumato, l'insulina (**Figura 2**). I trend mostrano chiaramente il progressivo aumento del consumo di glifozine e analoghi del GLP-1, che raggiungono il loro massimo nel 2023. Viceversa le sulfaniluree proseguono la loro costante diminuzione.

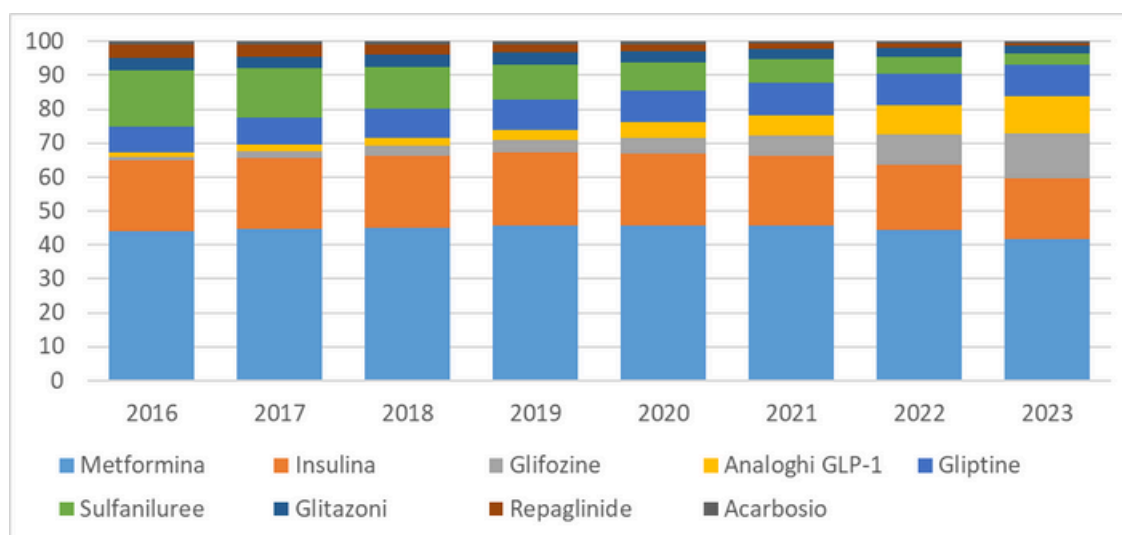
05

Figura 2. Consumo di antidiabetici, per principio attivo – DDD per 1.000 abitanti/die – Toscana, periodo 2016-2023 – Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED



Il pattern, ovvero la composizione delle DDD totali erogate per principio attivo, in conseguenza dei trend appena osservati, si è leggermente modificato (Figura 3). Il peso relativo della metformina, ad esempio, si è leggermente ridotto, pur costituendo ancora il 42% delle DDD erogate, a favore delle glifozine e degli analoghi del GLP-1, che passano dall'1% osservato nel 2016 rispettivamente al 13% e all'11% del totale di DDD erogate. La riduzione dell'utilizzo di sulfaniluree fa scendere il loro peso relativo dal 16% del 2016 al 3% del 2023.

Figura 3. Consumo di antidiabetici, per principio attivo – Valori per 100 DDD erogate – Toscana, periodo 2016-2023 – Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED



In linea con le stime di prevalenza del diabete, 63,2 malati ogni 1.000 abitanti in Asl Nord-ovest, 60,1 per 1.000 in ASL Sud-est e 59,6 per 1.000 in ASL Centro (fonte: Macro ARS), la ASL Nord-ovest è quella in cui si rilevano i consumi più alti (77,5 DDD per 1.000 abitanti/die, rispetto al 72 per 1.000 della ASL Centro e al 71,4 per 1.000 della ASL Sud-est (**Tabella 2**)).

06

Plausibilmente anche le differenze tra i tassi per Zona-distretto risentono della distribuzione della patologia nel territorio regionale. La Zona-distretto con i consumi più alti è quella della Valle del Serchio (89,8 DDD per 1.000 abitanti/die), quella con i consumi più bassi la Senese (59,5 DDD per 1.000 abitanti/die). Il range di variazione quindi è abbastanza ampio, circa 30 DDD per 1.000, rispetto ad un consumo medio regionale di 73,7 DDD per 1.000, come detto. Tutte le Zone distretto registrano un aumento dei consumi nell'ultimo anno, in particolare alcune zone della ASL Sud-est (Casentino, Val tiberina, Val di Chiana Aretina e Aretina) oltrepassano il +10%. Nel lungo periodo l'incremento medio è stato di circa 1,4 punti percentuali annui in tutte e tre le ASL.

Tabella 2. Consumo di antidiabetici, per Zona-distretto – DDD per 1.000 abitanti/die – Toscana, periodo 2016-2023 – Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

ASL / Zona-distretto	DDD per 1.000 ab/die	Var. % 23-22	Var. media % 16-23
ASL Centro	72,0	+5,0	+1,5
Fiorentina	66,2	+3,2	+1,3
Val di Nievole	72,8	+5,5	+1,9
Pratese	71,6	+8,2	+1,0
Pistoiese	74,5	+6,4	+3,4
Fiorentina Nord-Ovest	75,8	+3,5	+1,5
Fiorentina Sud-Est	73,7	+3,4	+1,4
Mugello	77,2	+3,9	+2,7
Empolese Valdelsa Valdarno	73,0	+5,9	+0,6
ASL Nord-ovest	77,5	+5,5	+1,4
Lunigiana	79,0	+6,6	+0,9
Apuane	77,9	+5,8	+0,5
Valle del Serchio	89,8	+5,7	+2,5
Piana di Lucca	77,6	+4,4	+1,5
Pisana	75,4	+5,9	+1,9
Elba	70,8	+3,3	+0,6
Versilia	73,0	+6,0	+1,1
Livornese	79,9	+6,4	+1,6
Alta Val di Cecina - Val d'Era	73,9	+5,6	+1,3
Bassa Val di Cecina - Val di Cornia	82,4	+4,7	+1,2
ASL Sud-est	71,4	+8,2	+1,3
Alta Val d'Elsa	67,6	+4,6	+0,8
Senese	59,5	+6,7	+1,3
Casentino	69,5	+13,2	+4,8
Val tiberina	74,8	+11,3	+2,4
Val di Chiana Aretina	77,9	+11,7	+1,9
Aretina	70,6	+11,8	+2,1
Valdarno	75,5	+7,9	+2,4
Colline dell'Albegna	80,3	+5,5	+0,1
Amiata senese e Val d'Orcia - Valdichiana senese	70,2	+3,4	+1,5
Amiata Grossetana - Colline Metallifere - Grossetana	76,2	+8,6	-0,1
Regione Toscana	73,7	+5,8	+1,4

07

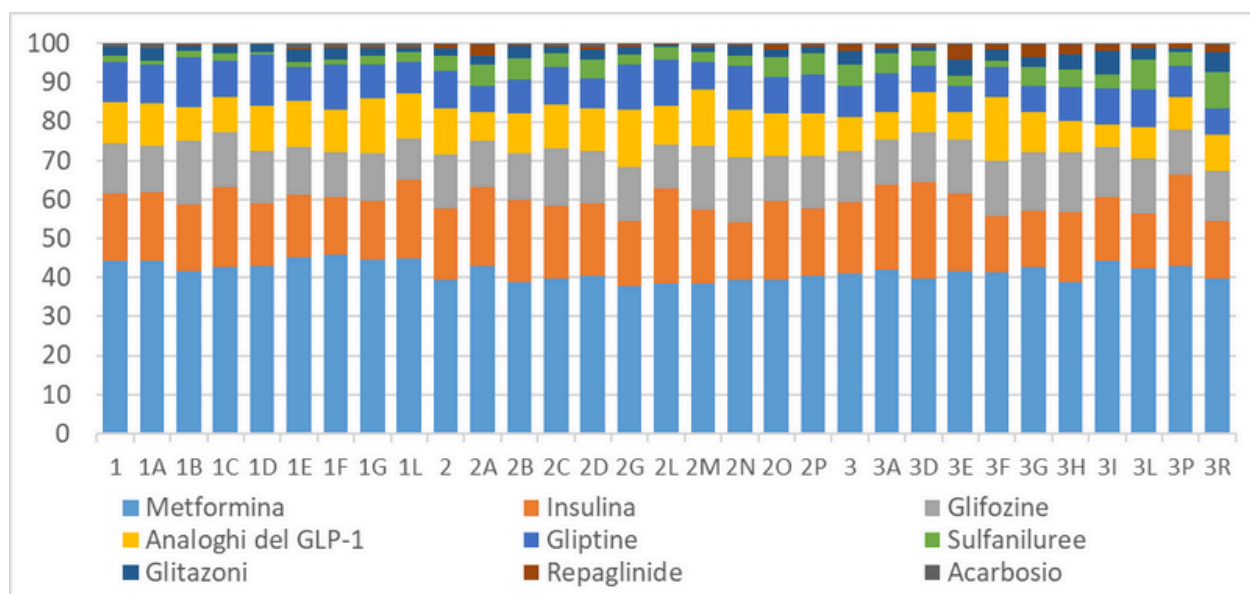
Tra le tre aziende si osservano alcune modeste differenze nei tassi di erogazione per principio attivo (**Tabella 3**). Nella ASL Sud-est si fa ancora un uso relativamente maggiore di sulfaniluree, rispetto alle altre due ASL, e si erogano meno gliptine e analoghi del GLP-1.

Tabella 3. Consumo di antidiabetici, per principio attivo e Asl - Valori per 100 DDD erogate - Toscana, anno 2023 - Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

Principio attivo	ASL Centro	ASL Nord-ovest	Asl Sud-est	Toscana
Metformina	44,2	39,5	41,1	41,8
Insulina	17,6	18,2	18,1	17,9
Glifozine	12,6	13,9	13,3	13,2
Analoghi GLP-1	10,8	12,0	8,7	10,8
Gliptine	10,1	9,4	7,9	9,4
Sulfaniluree	1,5	3,9	5,5	3,3
Glitazoni	2,2	2,0	3,4	2,4
Repaglinide	0,2	0,7	1,8	0,7
Acarbosio	0,8	0,4	0,2	0,5
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0

La distribuzione delle DDD erogate per principio attivo mostra una discreta eterogeneità tra le Zone-distretto toscane, con la sulfaniluree che in alcune zone mantengono ancora un peso relativo apprezzabile (**Figura 4**). Anche per i principi attivi più erogati, come metformina ed insulina, si osservano comunque differenze nel peso relativo da zona a zona.

Figura 4. Consumo di antidiabetici, per principio attivo e Asl/Zona distretto - Valori per 100 DDD erogate - Toscana, anno 2023 - Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

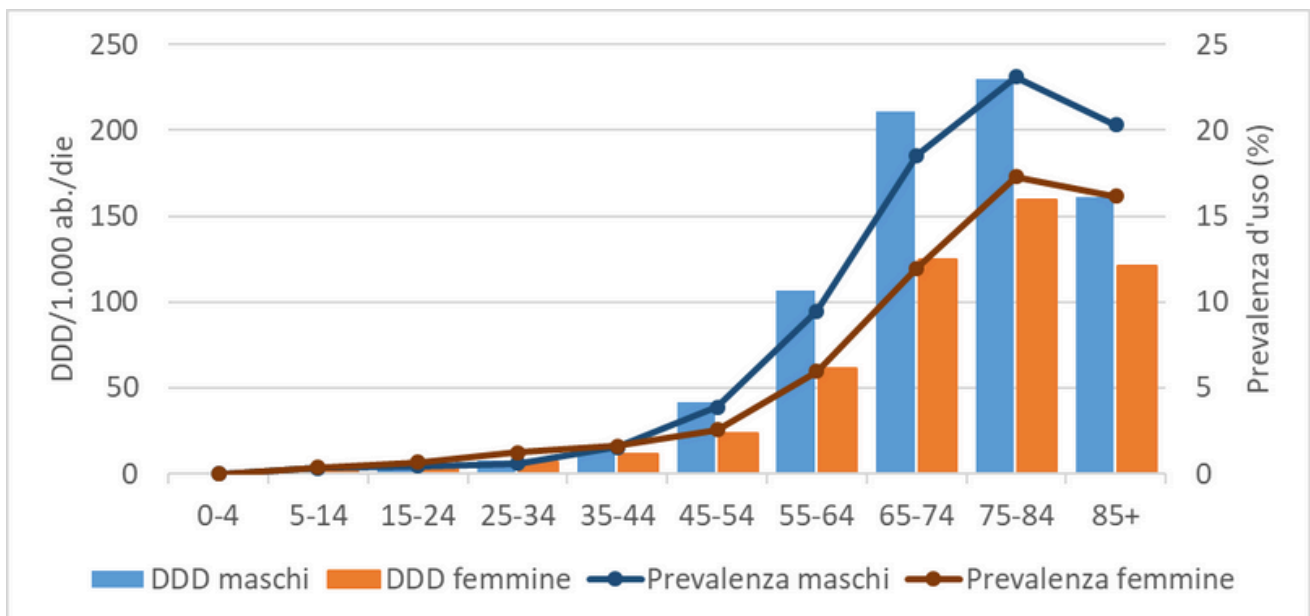


Nota: 1 corrisponde alla ASL Centro, 2 alla Nord-ovest, 3 alla Sud-est. All'interno delle ASL le zone sono identificate da una lettera in ordine di codice.

2. ESPOSIZIONE E ADERENZA NELLA POPOLAZIONE

Nella popolazione, emerge un crescente uso dei farmaci per il diabete all'aumentare dell'età, con valori di prevalenza (23%) e di consumo (230 DDD per 1.000 abitanti/die) più elevati nei maschi con età compresa tra 75 e 84 anni, in accordo con l'epidemiologia della condizione (Figura 5). Tale differenza tra maschi e femmine si riscontra in tutte le classi di età, con un andamento più pronunciato dai 55 fino agli 84 anni. Si considerano prevalenti le persone che consumano almeno un farmaco antidiabetico nell'anno.

Figura 5. Consumo di antidiabetici, per genere – DDD per 1.000 abitanti/die e prevalenza d'uso ogni 100 abitanti – Toscana, anno 2023
– Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED



Come già sottolineato, i maschi presentano una prevalenza maggiore delle femmine (7,8% vs 6,4%); l'età mediana degli utilizzatori è di 72 anni, senza particolari differenze per Zona-distretto. In media, il dato di prevalenza si attesta al 7,1% (Tabella 4). La ASL Nord-ovest conferma una prevalenza di utilizzatori più alta rispetto al resto della Toscana, ma è la ASL Centro quella in cui gli utilizzatori consumano mediamente più DDD, considerando la DDD media e mediana per utilizzatore. In linea con il regime terapeutico di una condizione cronica, ogni utilizzatore riceve, in media, almeno una dose di farmaco al giorno (DDD per utilizzatore in Toscana: 359,9), e la metà è trattata per almeno 10 mesi (DDD mediana in Toscana: 286). La percentuale di soggetti che ricevono una sola prescrizione è pari al 5,5%. Le differenze nella prevalenza d'uso per Zona-distretto sono apprezzabili, dal 6% della zona Senese all'8,2% della Valle del Serchio. Le DDD medie per utilizzatore variano dal 344,5 della zona Elba al 379,7 della zona Fiorentina Nord-ovest.

Tabella 4. Esposizione e durata di terapia di farmaci antidiabetici, per Zona distretto – Prevalenza d'uso per 100 abitanti, DDD media e mediana per utilizzatore, utilizzatori con 1 sola prescrizione ogni 100 utilizzatori – Toscana, anno 2023 – Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

ASL / Zona-distretto	Prevalenti (%)	Tra gli utilizzatori		
		DDD media	DDD mediana	1 prescrizione (%)
ASL Centro	6,8	368,2	296,0	5,1
Fiorentina	6,4	367,5	286,0	5,4
Val di Nievole	7,3	347,0	289,0	5,1
Pratese	6,4	378,5	305,0	5,0
Pistoiese	7,2	356,7	294,0	5,1
Fiorentina Nord-Ovest	7,0	379,7	300,0	4,6
Fiorentina Sud-Est	7,1	363,6	292,0	5,0
Mugello	7,1	382,5	300,0	5,3
Empolese Valdelsa Valdarno	6,9	366,2	287,0	5,4
ASL Nord-ovest	7,4	360,8	288,0	5,9
Lunigiana	8,1	333,1	266,0	5,2
Apuane	7,5	357,5	299,0	6,0
Valle del Serchio	8,2	376,8	300,0	5,7
Piana di Lucca	7,2	376,5	300,0	6,1
Pisana	6,9	374,3	304,0	5,8
Elba	7,3	344,5	277,0	6,5
Versilia	7,1	352,2	279,0	5,2
Livornese	7,9	346,3	274,0	6,3
Alta Val di Cecina - Val d'Era	7,0	366,8	289,0	5,1
Bassa Val di Cecina - Val di Cornia	8,0	358,1	278,0	6,6
ASL Sud-est	7,0	342,9	272,0	5,6
Alta Val d'Elsa	7,1	332,4	260,0	5,7
Senese	6,0	337,5	267,0	6,8
Casentino	6,5	347,3	270,0	4,4
Val tiberina	7,1	344,3	275,0	4,6
Val di Chiana Aretina	7,3	351,0	270,0	4,9
Aretina	6,6	348,3	270,0	5,6
Valdarno	7,9	324,2	255,0	5,3
Colline dell'Albegna	7,8	353,8	294,0	5,1
Amiata senese e Val d'Orcia - Valdichiana senese	7,1	349,4	281,0	5,0
Amiata Grossetana - Colline Metallifere - Grossetana	7,4	347,6	280,0	6,0
Regione Toscana	7,1	359,9	286,0	5,5

La metformina presenta la prevalenza d'uso (almeno una prescrizione) più elevata (5,6%), seguita dall'insulina all'1,7% (Tabella 5). Le principali differenze per genere si osservano per le glifozine (2,3% tra i maschi vs 1,1% tra le femmine). I diversi principi attivi sono caratterizzati da una diversa indicazione per età. L'età mediana degli utilizzatori varia infatti dai 67 anni degli analoghi del GLP-1 ai 79 delle repaglinide.

Circa il 50% degli utilizzatori di metformina rimane in terapia per meno di 6 mesi (DDD mediana 188), ad indicare probabilmente una tendenza allo switch verso altre categorie dopo l'iniziale trattamento con metformina. Altri principi attivi hanno livelli di DDD mediana anche minori: acarbiosio (91), repaglinide (102).

10

Solo gli utilizzatori di insulina si avvicinano alla copertura annuale, con una media di DDD per utilizzatore di 301,9, circa 10 mesi. Gli utilizzatori con una sola prescrizione nell'anno oltrepassano il 10% nel caso dell'Acarbosio, dell'insulina, della repaglinide e delle sulfaniluree.

Tabella 5. Esposizione e durata di terapia di farmaci antidiabetici, per principio attivo e genere – Prevalenza d'uso per 100 abitanti, DDD media e mediana per utilizzatore, utilizzatori con 1 sola prescrizione ogni 100 utilizzatori – Toscana, anno 2023 – Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

Principio attivo	Prevalenza d'uso (%)			Tra gli utilizzatori			
	M	F	T	Età mediana	DDD Media	DDD Mediana	1 prescrizione (%)
Metformina	6,2	5,0	5,6	71	219,8	188,0	6,9
Insulina	2,0	1,6	1,7	72	301,9	227,0	10,3
Glifozine	2,3	1,1	1,7	71	235,4	224,0	6,9
Gliptine	1,2	1,0	1,1	77	254,4	280,0	5,1
Analoghi GLP-1	1,4	0,9	1,1	67	285,0	266,0	5,6
Glitazoni	0,3	0,2	0,3	73	258,9	280,0	4,6
Sulfaniluree	0,4	0,3	0,3	77	276,8	224,0	12,7
Acarbosio	0,1	0,1	0,1	76	111,3	91,0	11,5
Repaglinide	0,1	0,1	0,1	79	162,7	102,0	15,8

In conclusione proponiamo i risultati di un'analisi sui nuovi utilizzatori, riprendendo il lavoro contenuto nel rapporto nazionale Osmed di AIFA sull'uso dei farmaci. Per nuovi utilizzatori si considerano i soggetti con una prescrizione per farmaci antidiabetici nell'ultimo trimestre dell'anno, senza prescrizioni per farmaci antidiabetici nei 6 mesi precedenti. L'analisi si concentra sui nuovi utilizzatori con almeno 45 anni, considerando un follow-up di un anno (ad es. l'anno 2023 è stato utilizzato per il follow-up dei soggetti arruolati nell'ultimo trimestre 2022). Sono esclusi dall'analisi i soggetti che non hanno ricevuto almeno una prescrizione medica (per qualsiasi farmaco) nell'ultimo trimestre dell'anno di follow-up (proxy del decesso del paziente). Tra questi soggetti è stata valutata l'aderenza al trattamento, utilizzando il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati (calcolati con le DDD) ed il numero di giorni tra l'inizio della prima e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione (data prescrizione + DDD erogate durante il periodo di follow-up). La bassa aderenza al trattamento è definita come copertura <40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è definita come copertura terapeutica >80% del periodo di osservazione.

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antidiabetici è stata rispettivamente del 40,7% e del 18,2% (**Tabella 6**). In particolare, le percentuali più elevate di alta aderenza sono state osservate nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 54 anni e tra i 55 e i 64 anni (43,4% e 43,7%), per poi diminuire con l'aumentare dell'età. In generale, i maschi mostrano un livello di alta aderenza superiore rispetto alle femmine (43,7% vs 37%). Il trend 2019-2023 mostra una netta diminuzione dei pazienti in trattamento con bassa aderenza e un aumento di quelli con aderenza alta, comune a tutte le fasce d'età, più marcato tra gli anziani.

Tabella 6. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci antidiabetici nella popolazione di età ≥ 45 anni – Valori ogni 100 pazienti in trattamento – Toscana, periodo 2019-2023 – Fonte: ARS su dati flussi SPF, FED

Sesso	Età	Aderenza bassa	% 23-22	% 23-19	Aderenza alta	% 23-22	% 23-19
Maschi	45-54	15,0	+34,1	+2,3	47,0	-3,9	-6,2
	55-64	14,0	-8,2	-16,1	46,5	+8,2	+7,3
	65-74	15,6	-22,3	-12,6	43,3	+28,4	+22,0
	75-84	16,9	-32,8	-23,7	41,3	+27,9	+28,2
	85+	21,0	+3,5	-15,5	36,2	+19,1	+15,2
	Totale	15,8	-15,7	-13,8	43,7	+15,5	+11,6
Femmine	45-54	19,3	+33,1	26,6	38,6	+2,9	-0,9
	55-64	19,3	0,0	-1,4	39,3	+16,5	+1,5
	65-74	23,0	-13,9	-1,1	34,9	+16,3	+7,8
	75-84	24,1	-13,0	-14,2	36,7	+35,1	+32,7
	85+	16,9	-39,3	-33,7	36,7	+33,8	+11,8
	Totale	21,3	-10,6	-6,5	37,0	+20,0	+10,3
Totale	45-54	16,8	32,5	12,9	43,4	-0,6	-4,3
	55-64	16,1	-5,5	-10,3	43,7	+12,0	+5,6
	65-74	18,7	-19,2	-7,3	39,8	+24,3	+16,5
	75-84	20,1	-23,6	-19,8	39,2	+32,0	+31,1
	85+	18,5	-25,7	-26,6	36,5	+27,9	+12,7
	Totale	18,2	-14,0	-10,8	40,7	+18,2	+11,6

In **Tabella 7** riportiamo la stessa analisi sulle coorti per Zona-distretto e ASL. La variabilità per ASL non è troppo marcata, anche se si rileva una percentuale di utilizzatori con alta aderenza maggiore nella ASL Sud-est, rispetto a Centro e Nord-ovest. Maggiore la variabilità per Zona-distretto, considerato che, ad esempio, per la percentuale di utilizzatori con bassa aderenza si passa dal 13,7% della Zona Amiata senese e Val d'Orcia-Valdichiana senese o della Zona Senese al 38,3% della Zona Casentino, appartenente alla stessa ASL delle precedenti. Lo stesso si può dire per il range di variazione della percentuale di utilizzatori con alta aderenza: dal 28,3% della Zona Valdarno al 53,5% della Zona Senese.

12

Tabella 7. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci antidiabetici nella popolazione di età ≥45 anni, per Zona-distretto – Valori ogni 100 pazienti in trattamento – Toscana, periodo 2019-2023 – Fonte: ARS su dati flussi SPF, FED

ASL / Zona-distretto	aderenza bassa	% 23-22	% 23-19	aderenza alta	% 23-22	% 23-19
ASL Centro	17,8	-7,8	-10,7	40,6	+18,9	+8,0
Fiorentina	16,3	-6,9	-12,2	39,8	+13,6	+4,0
Val di Nievole	15,4	-27,7	-32,7	41,7	+30,3	+33,5
Pratese	15,1	-17,1	-11,5	44,4	+15,3	+7,0
Pistoiese	17,9	+6,4	-9,8	38,9	+8,7	-1,8
Fiorentina Nord-Ovest	18,6	+14,1	-6,6	41,6	+31,3	+9,1
Fiorentina Sud-Est	19,0	-17,3	-9,1	39,3	+16,8	-0,7
Mugello	24,5	+0,1	+1,1	39,2	+24,0	+7,8
Empolese Valdelsa Valdarno	20,4	-11,7	-4,4	38,6	+23,0	+16,6
ASL Nord-ovest	18,2	-17,1	-14,6	38,2	+12,1	+12,0
Lunigiana	18,2	-30,9	-32,1	37,4	+67,1	+23,1
Apuane	19,1	-30,5	-17,1	39,5	+20,5	+19,2
Valle del Serchio	22,2	+15,8	+36,3	38,4	+31,0	+3,9
Piana di Lucca	16,8	-13,8	-20,9	33,2	+4,1	+1,2
Pisana	14,1	-33,7	-9,7	45,4	+7,7	-0,1
Elba	17,0	-3,0	+129,2	32,1	-8,4	-8,8
Versilia	18,5	-20,4	-38,0	38,5	+26,0	+35,6
Livornese	19,3	5,8	-3,6	39,3	+49,2	+22,4
Alta Val di Cecina - Val d'Era	21,1	-1,3	-0,4	34,5	-17,3	+1,1
Bassa Val di Cecina - Val di Cornia	20,4	-20,4	-16,2	34,6	-5,7	+12,8
ASL Sud-est	18,8	-19,9	-5,2	44,9	+25,2	+17,0
Alta Val d'Elsa	21,8	-23,8	+2,1	39,5	+10,6	+23,5
Senese	13,7	-11,3	-25,7	53,5	+32,7	+16,7
Casentino	38,3	-2,3	+81,9	34,0	+33,6	+7,8
Val tiberina	24,6	+23,0	-36,5	45,9	+5,9	+137,2
Val di Chiana Aretina	23,0	-39,8	-39,1	50,0	+245,5	+140,9
Aretina	14,9	-29,4	-28,9	50,0	+59,2	+45,9
Valdarno	30,3	+6,2	+25,4	28,3	-19,2	+3,1
Colline dell'Albegna	12,8	-24,5	-3,0	50,0	+26,8	-7,3
Amiata senese e Val d'Orcia - Valdichiana senese	13,7	-31,3	+38,8	45,8	+22,5	-3,6
Amiata Grossetana - Colline Metallifere - Grossetana	18,2	-19,2	+5,5	42,4	+3,6	+1,6
Regione Toscana	18,2	-14,0	-10,8	40,7	+18,2	+11,6

Sempre tra i nuovi utilizzatori è stata valutata, come nel rapporto nazionale AIFA, la persistenza al trattamento, definita come “tempo intercorrente fra l’inizio e l’interruzione di un trattamento farmacologico prescritto”, misura che descrive il mantenimento del regime terapeutico nel tempo, che si assume comprendere anche eventuali periodi di gap tra una prescrizione e l’altra, qualora tale gap non superi un numero di giorni pari a 60 giorni. Pertanto, un soggetto con inizio del trattamento farmaceutico in data t0 è persistente al trattamento ad un anno se assume il farmaco senza interruzioni fino al giorno t0+365. Di conseguenza si verifica un’interruzione se, tra la fine teorica (calcolata in base alle DDD) di una prescrizione e l’inizio della successiva, o la fine dei 365 giorni di osservazione, si osserva un’interruzione >60 giorni.

13

La percentuale complessiva di soggetti persistenti al trattamento ad un anno è stata del 63,6%. Le femmine presentano una percentuale inferiore di soggetti persistenti al trattamento a 12 mesi rispetto ai maschi, con valori rispettivamente del 60,8% e del 65,9% (**Tabella 8**). La probabilità di essere persistente diminuisce all'aumentare dell'età: nel 2023 i soggetti persistenti a 12 mesi variano dal 64,2% a partire dalla fascia di età compresa tra i 45-54 anni, fino ad arrivare al 57,9% tra i soggetti con almeno 85 anni. In base all'andamento nel quadriennio 2019-2023, si può osservare comunque un deciso miglioramento proprio nelle fasce d'età più anziane.

Tabella 8. Persistenza a un anno al trattamento con antidiabetici nella popolazione di età ≥ 45 anni - Valori ogni 100 pazienti in trattamento - Toscana, periodo 2019-2023 - Fonte: ARS su dati flussi SPF

Sesso	Età	2023	% 23-22	%23-19
Maschi	45-54	67,1	-4,1	+1,2
	55-64	64,8	+0,8	+8,1
	65-74	66,9	+10,4	+12,7
	75-84	67,2	+17,2	+17,6
	85+	58,1	-6,3	+25,5
	Totale	65,9	+5,9	+10,7
Femmine	45-54	60,4	-4,7	+1,9
	55-64	63,4	+1,7	+3,0
	65-74	62,4	+8,7	+13,0
	75-84	58,4	+12,4	+18,6
	85+	57,8	+19,7	+13,4
	Totale	60,8	+6,6	+10,2
Totale	45-54	64,2	-4,1	+1,4
	55-64	64,2	+1,3	+6,1
	65-74	65,0	+10,0	+12,9
	75-84	63,2	+15,7	+18,9
	85+	57,9	+8,3	+17,1
	Totale	63,6	+6,6	+10,8

Se tra le ASL non si rilevano importanti differenze, i valori per Zona-distretto passano dal 48,9% della zona Casentino al 70,3% della zona Val di Chiana aretina (**Tabella 9**). Anche per gli andamenti rispetto all'anno precedente o al 2019 si rilevano importanti differenze, sia nella direzione (aumento o diminuzione) sia nell'intensità.

14

Tabella 9. Persistenza a un anno al trattamento con antidiabetici nella popolazione di età ≥ 45 anni, per Zona-distretto
 - Valori ogni 100 pazienti in trattamento - Toscana, periodo 2019-2023 - Fonte: ARS su dati flussi SPF, FED

ASL / Zona-distretto	2023	% 23-22	%23-19
ASL Centro	62,4	+5,6	+8,9
Fiorentina	62,2	+6,8	+11,7
Val di Nievole	59,4	+7,9	+7,0
Pratese	64,9	+8,9	+11,5
Pistoiese	66,7	+7,5	+17,4
Fiorentina Nord-Ovest	60,6	-3,2	+0,7
Fiorentina Sud-Est	62,4	+7,8	+9,3
Mugello	57,8	+15,7	+6,0
Empolese Valdelsa Valdarno	61,2	+2,8	+4,0
ASL Nord-ovest	65,5	+9,6	+12,1
Lunigiana	56,6	+48,2	+21,8
Apuane	65,1	+15,3	+14,9
Valle del Serchio	58,6	-3,3	-3,8
Piana di Lucca	67,7	+10,2	+13,7
Pisana	67,0	+13,0	+8,2
Elba	58,5	+11,4	-12,3
Versilia	67,6	+4,3	+20,0
Livornese	68,7	+23,0	+18,3
Alta Val di Cecina - Val d'Era	65,5	-2,8	+10,9
Bassa Val di Cecina - Val di Cornia	62,3	0,0	+10,1
ASL Sud-est	62,9	+3,1	+11,6
Alta Val d'Elsa	55,6	+13,6	+4,3
Senese	62,4	-0,9	+19,5
Casentino	48,9	-7,6	-11,4
Val tiberina	65,6	-1,6	+27,0
Val di Chiana Aretina	70,3	+33,5	+24,1
Aretina	68,3	+5,5	+8,5
Valdarno	55,2	-3,4	+3,7
Colline dell'Albegna	66,0	-4,4	+6,7
Amiata senese e Val d'Orcia - Valdichiana senese	66,4	+4,6	+10,0
Amiata Grossetana - Colline Metallifere - Grossetana	62,7	-1,8	+13,7
Regione Toscana	63,6	+6,6	+10,8

CONCLUSIONI

Il lento, ma progressivo, aumento di consumo di farmaci per il diabete è sicuramente dovuto, nel lungo termine, all'incremento della prevalenza del diabete nella popolazione. Esiste, infatti, un'evidente correlazione fra consumo di farmaci e prevalenza del diabete tra le diverse aree della Regione. Negli ultimi anni potrebbe aver contribuito all'aumento dei volumi di erogazione anche la ricerca, da parte dei clinici, di un controllo più accurato della glicemia. Infatti, se le linee guida del 2018 indicavano come obiettivo terapeutico generale il mantenimento dell'emoglobina glicata entro 53 mmol/mol[3], riservando obiettivi più ambiziosi a casi particolari, le linee guida del 2021 (le prime ad essere inserite nel sistema nazionale delle linee guida) consigliano invece di perseguire l'obiettivo di emoglobina glicata entro 48 mmol/mol nella maggior parte dei pazienti[4], obiettivo ribadito dall'aggiornamento 2023[5]. Questa maggior aggressività del trattamento, resa possibile dalla più ampia disponibilità di farmaci che non inducono ipoglicemia, è mirata ad ottenere una migliore prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete.

Riguardo all'evoluzione della terapia farmacologica, questa corrisponde al cambiamento del panorama terapeutico intervenuto nel corso degli anni. La metformina è da molto tempo, e rimane tuttora, il farmaco di prima scelta raccomandato per la grande maggioranza delle persone con diabete di tipo 2[3,4,5]. Sono oggi disponibili nuove classi di farmaci (inibitori DPP4, inibitori SGLT2 e agonisti del recettore del GLP-1) capaci di ridurre la glicemia senza provocare ipoglicemia e senza determinare aumento di peso, tra questi, i più semplici da usare (per rarità delle controindicazioni e per la virtuale assenza di effetti collaterali riferiti dai pazienti) sono gli inibitori DPP4, che infatti sono stati inizialmente i più prescritti tra i farmaci "innovativi". Successivamente, i risultati dei grandi studi di sicurezza cardiovascolare hanno mostrato che, mentre gli inibitori DPP4 non hanno effetti né positivi né negativi sul rischio di malattie cardiovascolari, sia gli inibitori SGLT2 che gli agonisti del recettore del GLP-1 riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, con effetti che vanno probabilmente al di là del controllo glicemico. Inoltre, gli inibitori SGLT2 provocano anche una riduzione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco e di evoluzione della malattia renale, tanto da aver ricevuto l'indicazione al trattamento dello scompenso cardiaco e della malattia renale cronica anche nei non diabetici. Questi risultati sono stati recepiti dalle linee guida, che posizionano SGLT2 inibitori e agonisti del recettore del GLP-1 in fasi relativamente precoci della storia naturale del diabete di tipo 2, suggerendone addirittura, nei pazienti con malattia cardiovascolare nota, l'uso fin dalla diagnosi, assieme alla metformina, indipendentemente dal controllo glicemico[4,5]. Contemporaneamente, le linee guida, che già relegavano le sulfaniluree e le glinidi in terza istanza con diverse limitazioni nel 2018[3], raccomandano di de-prescrivere del tutto queste classi di farmaci già a partire dal 2021[4], confermando questa posizione nel 2023[5], anche in considerazione del profilo poco favorevole di sicurezza cardiovascolare.

L'evoluzione dell'utilizzo delle varie classi di farmaci, quindi, è in linea con lo sviluppo delle conoscenze sui loro effetti a lungo termine e con le conseguenti modifiche delle raccomandazioni delle linee guida: un iniziale entusiasmo per gli inibitori DPP4, apprezzati per la loro facilità d'uso

[3] Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. SID-AMD, 2018.

[4] Linee guida italiane per la cura del diabete di tipo 2. SID-AMD, 2021.

[5] Linee guida italiane per la cura del diabete di tipo 2. SID-AMD, aggiornamento 2023.

16

e ottima tollerabilità, seguita da una progressiva crescita di agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori SGLT2, che possono vantare effetti assai più ampi al di là del controllo glicemico. L'evoluzione delle nuove classi avviene, in larga parte, a scapito della prescrizione di sulfaniluree e glinidi, rese ormai obsolete dai nuovi farmaci.

A questo riguardo, la Toscana sembra reagire all'evoluzione del quadro terapeutico con maggior prontezza rispetto ad altre Regioni: la prescrizione di sulfaniluree, infatti, si riduce più rapidamente, e quella di agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori SGLT2 aumenta di più, rispetto alla media nazionale così come riportata dagli annali AMD[6], che pure raccolgono dati provenienti soltanto da servizi di diabetologia, teoricamente più reattivi alle innovazioni terapeutiche rispetto alla Medicina Generale. Anche considerando il rapporto nazionale Osmed di AIFA, il consumo di sulfaniluree da sole in Toscana è più basso della media nazionale (2,2 DDD per 1.000 ab./die in Toscana nel 2023 vs 6 DDD per 1.000 ab./die in Italia nel 2022), mentre agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori SGLT2 hanno un consumo più elevato rispettivamente 8,2 vs 6,5 DDD per 1.000 ab./die il consumo dei primi (da soli) e 7,1 vs 3,9 DDD per 1.000 ab./die il consumo degli inibitori SGLT2 da soli[7]. Il trend nazionale mostra, anche in questo caso, una riduzione maggiore delle sulfaniluree in Toscana, contestualmente ad un aumento maggiore recettore del GLP-1 e inibitori SGLT2.

La scelta della classe da utilizzare preferenzialmente, tra inibitori SGLT2 e agonisti del recettore del GLP-1, dipende dalle caratteristiche dei pazienti: gli agonisti del recettore del GLP-1 sono più efficaci sull'emoglobina glicata e determinano una maggior perdita di peso, mentre gli inibitori SGLT2 hanno effetti terapeutici specifici sullo scompenso cardiaco e sulla malattia renale. Non sorprende, quindi, che gli agonisti del recettore del GLP-1 siano più utilizzati in pazienti più giovani (mediamente più obesi e con minori comorbidità). Tra i pazienti più anziani, invece, risultano più spesso utilizzati gli inibitori DPP4, che, pur essendo meno efficaci, hanno comunque una maggiore tollerabilità rispetto ad altre classi di farmaci. Da notare che, nel corso dell'ultimo anno, la crescita degli agonisti del recettore GLP-1 ha iniziato chiaramente a rallentare, mentre ha accelerato quella degli inibitori SGLT2. Su questo potrebbero aver influito considerazioni di costo-efficacia, essendo gli inibitori SGLT2 meno costosi degli agonisti recettoriali del GLP-1. È probabile, però, che un contributo importante a questo rallentamento sia stato dato dalla scarsa disponibilità e dalle difficoltà di approvvigionamento per varie formulazioni iniettive di agonisti del recettore del GLP-1, che non possono essere comunque sostituite dalla formulazione orale della stessa classe, che ha un profilo di efficacia e tollerabilità differente.

La difficoltà di reperire il farmaco e di mantenere la continuità della terapia potrebbe aver influito negativamente anche sulle stime di aderenza alla terapia con questa classe di farmaci. Più in generale, le valutazioni di aderenza (DDD media e mediana, persistenza in terapia dopo un anno) mostrano che ci sono ancora ampi margini di miglioramento, con una proporzione rilevante di pazienti ancora caratterizzata da bassa aderenza e precoce discontinuazione del trattamento. Al tempo stesso, il confronto con gli anni precedenti mostra un chiaro miglioramento dei vari indici di aderenza, in maniera diffusa nella Regione, consentendo un discreto ottimismo al riguardo.

[6] Annali AMD, 2023.

[7] L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2022. Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. AIFA.

APPENDICE

ELENCO DELLE CATEGORIE TERAPEUTICHE UTILIZZATE

Categoria terapeutica: Acarbosio
ACARBOSIO

Categoria terapeutica: Analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)
DULAGLUTIDE, EXENATIDE, LIRAGLUTIDE, LIXISENATIDE, SEMAGLUTIDE

Categoria terapeutica: Glifozine (inibitori SGLT2) associate alla metformina
CANAGLIFLOZIN EMIIDRATO-METFORMINA CLORIDRATO, DAPAGLIFLOZIN
PROPANEDIOLO MONOIDRATO-METFORMINA CLORIDRATO, EMPAGLIFLOZIN-
METFORMINA CLORIDRATO, ERTUGLIFLOZIN PIROGLUTAMMATO-METFORMINA
CLORIDRATO

Categoria terapeutica: Glifozine (inibitori SGLT2) da sole
CANAGLIFLOZIN EMIIDRATO, DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOLO MONOIDRATO,
EMPAGLIFLOZIN, ERTUGLIFLOZIN ACIDO L-PIROGLUTAMMICO

Categoria terapeutica: Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole
ALOGLIPTIN BENZOATO, LINAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN CLORIDRATO, SITAGLIPTIN,
SITAGLIPTIN CLORIDRATO, SITAGLIPTIN CLORIDRATO MONOIDRATO, SITAGLIPTIN
FOSFATO MONOIDRATO, SITAGLIPTIN MALATO, VILDAGLIPTIN

Categoria terapeutica: Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a glifozine (inibitori SGLT2)
EMPAGLIFLOZIN-LINAGLIPTIN, ERTUGLIFLOZIN ACIDO L-PIROGLUTAMMICO-SITAGLIPTIN
FOSFATO MONOIDRATO, SAXAGLIPTIN-DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOLO MONOIDRATO

Categoria terapeutica: Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a metformina
ALOGLIPTIN BENZOATO-METFORMINA CLORIDRATO, METFORMINA CLORIDRATO-
LINAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN CLORIDRATO-METFORMINA CLORIDRATO, SITAGLIPTIN
CLORIDRATO MONOIDRATO-METFORMINA CLORIDRATO, SITAGLIPTIN FOSFATO
MONOIDRATO-METFORMINA CLORIDRATO, VILDAGLIPTIN-METFORMINA CLORIDRATO

Categoria terapeutica: Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione a pioglitazone
ALOGLIPTIN BENZOATO-PIOGLITAZONE CLORIDRATO

Categoria terapeutica: Glitazoni da soli
PIOGLITAZONE CLORIDRATO

Categoria terapeutica: Glitazoni in associazione metformina
PIOGLITAZONE CLORIDRATO-METFORMINA CLORIDRATO, PIOGLITAZONE-METFORMINA

Categoria terapeutica: Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)
INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDE, INSULINA GLARGINE-LIXISENATIDE

Categoria terapeutica: Insuline combinate (long/intermediate con fast)
INSULINA ASPART SOLUBILE-INSULINA ASPART PROTAMINO CRISTALLIZZATA, INSULINA LISPRO DA DNA RICOMBINANTE-INSULINA LISPRO PROTAMINA, INSULINA UMANA DA DNA RICOMBINANTE-INSULINA UMANA ISOFANO DA DNA RICOMBINANTE

Categoria terapeutica: Insuline fast acting
INSULINA ASPART, INSULINA GLULISINA, INSULINA LISPRO DA DNA RICOMBINANTE, INSULINA UMANA DA DNA RICOMBINANTE

Categoria terapeutica: Insuline intermediate acting
INSULINA LISPRO PROTAMINA, INSULINA UMANA ISOFANO DA DNA RICOMBINANTE

Categoria terapeutica: Insuline long acting
INSULINA DEGLUDEC, INSULINA DETEMIR, INSULINA GLARGINE

Categoria terapeutica: Metformina
METFORMINA CLORIDRATO

Categoria terapeutica: Repaglinide
REPAGLINIDE

Categoria terapeutica: Sulfaniluree da sole
GLIBENCLAMIDE, GLICLAZIDE, GLIMEPIRIDE, GLIPIZIDE, GLIQUIDONE

Categoria terapeutica: Sulfaniluree in associazione a metformina
METFORMINA CLORIDRATO-GLIBENCLAMIDE

Categoria terapeutica: Sulfaniluree in associazione a pioglitazone
PIOGLITAZONE CLORIDRATO-GLIMEPIRIDE

