

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

L'INERZIA CLINICA NEL DIABETE TIPO 2 QUALE RISULTATO MULTIFATTORIALE AL QUALE CONTRIBUISCONO PAZIENTI, MEDICI, E SISTEMA SANITARIO.

AUTORI

A. Nicolucci, Coresearch
P. Di Bartolo, Associazione Medici Diabetologi
D. Mannino, Associazione Medici Diabetologi
C. Rossi, Coresearch
F. Spandonaro, Crea Sanità
S. Frontoni, IBDO Foundation

Nonostante la disponibilità di un ampio spettro di opzioni terapeutiche efficaci e la dimostrazione dell'importanza di un adeguato controllo metabolico per prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze del diabete di tipo 2 (DM2), una percentuale elevata di pazienti non raggiunge i target terapeutici desiderati.

Ad esempio: i dati degli Annali AMD relativi a circa mezzo milione di persone con DM2 documentano come solo un paziente su due presenti un valore di HbA1c <7,0%, come raccomandato dalle linee guida esistenti, mentre uno su cinque mostra un controllo metabolico francamente inadeguato (HbA1c >8,0%) [1].

Fra i soggetti in terapia insulinica multi-iniettiva, i valori medi di HbA1c erano di $8,1 \pm 1,7\%$, mentre

ABSTRACT

L'inerzia clinica nel diabete tipo 2 rappresenta un fenomeno multifattoriale al quale contribuiscono pazienti, medici e il sistema sanitario.

Fattori comunemente citati sia per i pazienti che per i medici includono la preoccupazione per alcuni effetti collaterali dei farmaci, come le ipoglicemie e l'aumento di peso, e la crescente complessità di regimi di trattamento, che richiedono familiarizzazione con nuovi metodi di somministrazione e di dosaggio e che potrebbero influire sulla vita quotidiana dei pazienti.

A questi fattori spesso si associano preoccupazioni legate ai costi del prodotto e le ridotte risorse messe a disposizione dal sistema nella cura del diabete. Inoltre una mancanza di comprensione da parte dei pazienti della complessità e della natura della loro malattia può provocare riluttanza a intensificare il trattamento.

La disponibilità del paziente ad iniziare o intensificare la terapia può infatti essere mitigata dalla non percezione o negazione delle possibili complicanze correlate alla progressione "silente" della malattia. In alcuni casi la necessità di intensificare il trattamento può essere vissuta dai pazienti come un fallimento personale, e quindi rifiutata.

La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico, correlata al concetto di inerzia, comporta un aumento degli interventi di

fra i soggetti in terapia insulinica in associazione con anti-iperlipemicizzanti orali i livelli medi di HbA1c salivano a $8,4 \pm 1,6\%$. Inoltre, un paziente su quattro presentava valori di HbA1c $> 9,0\%$ nonostante la terapia insulinica.

Fra le cause di questi insoddisfacenti risultati è stata chiamata più volte in causa l'inerzia terapeutica, intesa come mancata o ritardata intensificazione terapeutica in presenza di un insoddisfacenti controllo metabolico. Ne fornisco un esempio i dati degli Annali AMD, che avevano documentato una sostanziale inerzia terapeutica sia nell'iniziare la terapia insulinica, sia nell'intensificazione del trattamento. Infatti, al momento della prima prescrizione di insulina basale i livelli medi di HbA1c erano di $8,9 \pm 1,6\%$, ma circa la metà dei soggetti presentava valori di HbA1c $> 8,0\%$ già due anni prima dell'introduzione della terapia insulinica.

Inoltre, a distanza di 2 anni dall'inizio della terapia insulinica, quasi il 50% dei pazienti continuava a presentare valori di HbA1c $> 8,0\%$, ad indicare una insufficiente titolazione della dose di insulina [2].

Le conseguenze dell'inerzia terapeutica

Diversi studi hanno dimostrato

assistenza sanitaria, di ricoveri, della morbilità e della mortalità, costituendo un danno sia per i pazienti, sia per il sistema sanitario e per l'economia del Paese. Questi possono essere alcuni degli aspetti che inducono l'inerzia clinica, ma in aggiunta sempre di più deve essere considerata l'inerzia che deriva dal ridotto tempo che viene dedicato al colloquio medico-paziente e quella generata dalle barriere di sistema che comprendono i modelli di governance, di assistenza, la resistenza a terapie dal valore terapeutico aggiunto e le restrizioni di budget dedicato al diabete a livello nazionale e regionale.

che l'inerzia terapeutica è associata a esiti microvascolari e macrovascolari peggiori. In uno studio di coorte su 105.477 pazienti, i valori medi di HbA1c alla diagnosi erano di $8,1\%$, il 22% è rimasto in controllo glicemico insoddisfacente per 2 anni e il 26% non ha mai ricevuto un'intensificazione terapeutica.

Un ritardo nell'intensificazione terapeutica di 1 anno, in combinazione con uno scarso controllo glicemico, ha aumentato significativamente il rischio di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, ictus ed eventi cardiovascolari compositi (hazard ratio 1,62 [IC 95% 1,46-1,80]) [3].

Un altro studio ha utilizzato un modello di simulazione al computer progettato per tradurre gli endpoint surrogati in risultati clinici ed economici a lungo termine (IMS CORE Diabetes Model) [4].

Il modello è stato applicato ad una coorte rappresentativa di adulti

con diabete di tipo 1 o tipo 2 seguiti in centri per le cure primarie del Regno Unito.

I risultati mostrano una significativa riduzione dei costi di circa 340 milioni di sterline nei primi 5 anni, e di circa 5,5 miliardi dopo 25 anni di costante miglioramento del controllo metabolico.

La riduzione delle complicanze microvascolari rappresenta il principale fattore che influenza i risparmi sui costi; infatti, nel diabete di tipo 1 il 74% dei costi evitati derivava dalla prevenzione della malattia renale, mentre nel diabete di tipo 2 il 57% dei costi evitati derivava dalla riduzione delle ulcere del piede, delle amputazioni e della neuropatia diabetica [5].

In un recente studio, che utilizzava i dati della normale pratica clinica per esplorare il concetto di "memoria metabolica" sulle complicanze del diabete, sono stati valutati pazienti di nuova diagnosi con scarso controllo glicemico e la loro sopravvivenza a distanza di



Figura 1. Fattori associati all'inerzia clinica (adattata da J. Okemah et al. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. Adv Ther. 2018;35:1735-1745)

10 anni [6].

Lo studio ha evidenziato un aumento relativo nella mortalità del 29% nei pazienti con HbA1c dal 7% all'8% nel primo anno dalla diagnosi rispetto a soggetti che avevano mantenuto i livelli di HbA1c al di sotto del 6,5%. L'aumento del rischio di morte saliva al 32% se l'HbA1c era \geq 9%.

Il raggiungimento precoce di un buon controllo glicemico dopo la diagnosi del diabete è quindi in grado di influenzare il rischio a lungo termine di complicanze.

Le cause dell'inerzia Clinica

Le cause dell'inerzia terapeutica sono complesse e possono essere attribuite agli operatori sanitari, ai pazienti, o a barriere del sistema sanitario

Le barriere a livello degli operatori sanitari costituiscono il 50% delle cause dell'inerzia [7].

Queste includono difficoltà come mancanza di tempo, mancanza di conoscenza e disomogeneità nelle raccomandazioni delle linee guida. Inoltre, giocano un ruolo impor-

tante la percezione degli effetti collaterali e l'inesperienza nella gestione della condizione [8].

L'inizio della terapia insulinica rappresenta un'importante causa di inerzia terapeutica da parte dei medici.

La preoccupazione delle ipoglicemie e dell'aumento di peso, l'introduzione di una maggiore complessità di gestione della patologia, la necessità di un più frequente auto-monitoraggio domiciliare della glicemia e, nel caso dei medici delle cure primarie, la scarsa familiarità

nella gestione della terapia insulinica, rappresentano fattori condizionanti l'avvio o l'intensificazione della terapia.

La difficoltà ad orientarsi fra le diverse linee guida esistenti o la mancanza di chiari indirizzi per particolari categorie di pazienti possono ulteriormente contribuire al comportamento attendista spesso assunto.

Va inoltre segnalato come spesso gli operatori sanitari tendano ad attribuire ai propri assistiti le ragioni di una ritardata intensificazione della terapia, imputando loro una scarsa compliance, una scarsa accettazione della terapia, la difficoltà di gestione di regimi terapeutici più complessi o la paura della terapia iniettiva [9].

Per quanto riguarda i pazienti, la paura delle ipoglicemie e la preoccupazione di un eventuale aumento di peso sono state più volte riportate come importanti barriere all'intensificazione terapeutica [10].

Le ipoglicemie in particolare, a causa dell'impatto estremamente negativo sulla qualità di vita, possono rappresentare un deterrente all'intensificazione terapeutica.

All'inerzia dei pazienti può inoltre contribuire una scarsa consapevolezza riguardo la natura progressiva del diabete o riguardo il rischio di complicanze derivante da un prolungato cattivo controllo meta-

bolico.

L'assenza di sintomi può inoltre portare ad un atteggiamento di negazione della malattia e alla mancata comprensione della necessità di modificare il trattamento.

Inoltre, l'inizio della terapia insulinica può essere considerato come un indice di fallimento personale nella gestione del proprio diabete ed essere vissuto come un'evenienza da evitare.

D'altra parte, il persistere di un inadeguato controllo metabolico può generare frustrazione scoraggiamento e può talvolta portare alla decisione autonoma del paziente di interrompere il trattamento, senza consultarsi con il proprio medico curante.

La mancanza di adeguata educazione terapeutica è spesso alla base di queste errate convinzioni e richiama la necessità di destinare agli aspetti di formazione/informazione tempi e spazi dedicati.

Esistono infine barriere di sistema che favoriscono l'inerzia terapeutica.

Alcune situazioni, comuni a tutti i sistemi sanitari, sono riconducibili alla carenza di personale e conseguentemente alla difficoltà a garantire una corretta educazione terapeutica a tutti i pazienti. L'affollamento degli ambulatori può inoltre rendere difficile assicurare un numero adeguato di visite, favorendo il ritardo nella decisione

di modificare la terapia. Inoltre, le pressioni al contenimento della spesa farmaceutica possono scoraggiare la prescrizione di farmaci innovativi, nonostante un loro miglior profilo di efficacia e sicurezza. Anche aspetti specifici del nostro sistema sanitario possono contribuire all'inerzia terapeutica.

La necessità di un piano terapeutico per i farmaci di recente introduzione richiede allo specialista un tempo da dedicare agli aspetti burocratici che mal si sposa con il numero elevato di pazienti che quotidianamente afferiscono agli ambulatori di diabetologia. Dal punto di vista delle cure primarie, l'impossibilità di prescrivere i nuovi farmaci, con la conseguente necessità di intensificare la terapia utilizzando sulfaniluree o insulina, possono grandemente influire sull'inerzia terapeutica.

Le possibili soluzioni

Le evidenze scientifiche mostrano che una precoce ed efficace gestione del controllo glicemico riduce le complicanze; pertanto è fondamentale superare l'inerzia terapeutica per migliorare i risultati a più lungo termine. Sono stati suggeriti vari approcci per superare l'inerzia terapeutica; questi, ancora una volta, possono essere suddivisi in diverse categorie.

Dal punto di vista degli operatori

sanitari, è innanzitutto importante misurare l'inerzia terapeutica, ed identificare i soggetti a rischio più elevato di ritardo nell'intensificazione dei trattamenti.

A questo riguardo, diversi studi hanno documentato che un feedback attivo agli operatori sanitari e l'introduzione nelle cartelle cliniche informatizzate di specifici reminder sono in grado di ridurre i tempi dell'intensificazione terapeutica [11].

Anche gli approcci proattivi con i pazienti si dimostrano utili, poiché i pazienti rispondono meglio quando ritengono di contribuire a un risultato positivo [12]. Pertanto, costruire una buona relazione tra operatore sanitario e paziente e fornire un adeguato supporto sono vitali per l'ottenimento di un adeguato controllo glicemico.

L'uso di infermieri e farmacisti nella gestione della malattia si è dimostrato a sua volta efficace e libera il tempo dei medici per altri aspetti delle loro consultazioni con i pazienti [13]. Ciò comporta l'utilizzo di membri di team multidisciplinari per aiutare a rispondere alle esigenze e ai problemi dei pazienti in merito alle loro condizioni. Inoltre, l'istruzione è una delle tecniche chiave per ridurre l'inerzia, educando non solo gli operatori sanitari, ma anche gli studenti sia durante i corsi universitari che nei corsi di specializzazione. Oltre all'istruzio-

ne, le informazioni aggiornate sui nuovi farmaci, compresi l'efficacia e le reazioni avverse, devono essere costantemente disponibili per gli operatori sanitari, così come chiare linee di indirizzo che possano guidare le scelte terapeutiche.

La scelta di farmaci che si associano ad un bassissimo rischio di ipoglicemie e che non causano aumento di peso può certamente aiutare a superare l'inerzia terapeutica ed accrescere l'accettabilità della terapia da parte del paziente. Sul versante dei pazienti, interventi educativi che rendano la persona con diabete pienamente consapevole ed in grado di gestire la propria condizione, rappresentano un aspetto fondamentale. Sistemi di telemedicina che consentano agli operatori sanitari un monitoraggio da remoto dei valori glicemici negli intervalli, spesso lunghi, fra le visite, possono rappresentare un importante strumento per garantire la continuità assistenziale e ridurre i tempi della intensificazione terapeutica.

Il personale infermieristico, come indicato sopra, può aiutare in caso di scarsa compliance e può contribuire a ridurre l'ansia associata a problemi terapeutici, come, in particolare riguardo, l'autosomministrazione appropriata di farmaci iniettabili [14].

È possibile infine migliorare l'aderenza alle terapie attraverso siste-

mi di reminder e app che supportino il paziente nella gestione del proprio diabete [11].

Le barriere di sistema possono essere superate innanzitutto rendendo i decisori più consapevoli riguardo l'importanza di investire in terapie innovative, considerandole non come costo aggiuntivo, bensì come un'importante fonte di risparmio. Un'impressionante mole di nuove evidenze scientifiche documenta chiaramente che il trattamento con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori degli SGLT2 sono in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori, la mortalità, la progressione delle complicanze renali e, nel caso degli inibitori degli SGLT2, dei ricoveri per scompenso cardiaco [15]. Considerando che i ricoveri in ospedale per le complicanze del diabete rappresentano il 50% dei costi diretti del diabete (contro il 7% attribuibile al trattamento del diabete) [16], è evidente come l'impiego di farmaci in grado di ridurre le complicanze maggiori, sia acute (ipoglicemie) che croniche (eventi cardio-cerebrovascolari, insufficienza renale, scompenso cardiaco), possono incidere in modo importante sulla spesa, migliorando nel contempo l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti.

Purtroppo le politiche di contenimento della spesa oggi in atto tendono invece a concentrarsi sulla

spesa farmaceutica, senza alcuna verifica della ricaduta di queste politiche sul ricorso all'ospedale e sulla salute delle persone con diabete. Una migliore organizzazione dell'assistenza, in base ai principi dei "chronic care models", faciliterebbe ulteriormente il superamento delle barriere all'intensificazione terapeutica.

A questo riguardo, la reale implementazione di PDTA sul diabete consentirebbe di facilitare la continuità assistenziale fra cure primarie e specialistiche, rendendo più agevole e tempestivo l'accesso ai servizi di diabetologia e la prescrizione di farmaci innovativi a coloro che ne hanno bisogno, migliorando l'appropriatezza e l'adesione alle linee guida basate sulle evidenze scientifiche.

Altrettanto importante risulta il potenziamento dei team diabetologici, con composizione multidisciplinare e spazi dedicati in modo specifico all'educazione terapeutica. Quest'ultima dovrebbe essere formalmente riconosciuta a pieno titolo, ed adeguatamente remunerata, come prestazione sanitaria, riconoscendone il valore clinico.

Infine, il Sistema Sanitario Nazionale dovrebbe promuovere e facilitare modalità di gestione delle cronicità in linea con gli avanzamenti tecnologici, facendo ricorso a sistemi di telemedicina e teleassistenza in grado di garantire la continuità

assistenziale, gli scambi di dati e informazioni fra struttura sanitaria e assistito.

Implicazioni politico-sanitarie e conclusioni

Il diabete di tipo 2 rappresenta un problema sempre crescente per i pazienti, per gli operatori sanitari e per l'economia in generale.

Sono disponibili ampie prove riguardo l'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie; tuttavia, ci sono anche evidenze significative che esistono ostacoli all'intensificazione del trattamento in presenza di un inadeguato controllo metabolico. Il miglioramento del controllo glicemico nelle prime fasi della traiettoria della malattia produce un "effetto memoria" che ritarda l'insorgenza di complicanze.

È quindi fondamentale che gli operatori sanitari promuovano tempestivamente l'intensificazione delle terapie, quando necessario, in pazienti ben informati e coinvolti nella gestione del diabete. Va, tuttavia, enfatizzata la necessità di un approccio personalizzato; gli obiettivi accettabili per pazienti giovani e senza comorbidità dovranno essere più ambiziosi di quelli per pazienti anziani, con comorbidità multiple e politrattati.

In questi ultimi, l'intensificazione può portare a ipoglicemie severe, aumentando quindi il rischio di ca-

dute e deficit cognitivi [17].

Alla luce di ciò, l'inerzia terapeutica è da intendersi non solo come incapacità di intensificare la terapia, ma anche come incapacità di de-intensificare la terapia in modo appropriato, o di sostituire farmaci ad elevato rischio di ipoglicemie con farmaci più sicuri [18].

Bisogna infine considerare alcuni fattori correlati al sistema sanitario che possono contribuire all'inerzia clinica come: la mancanza di linee guida o la difformità di raccomandazioni, il mancato supporto allo sviluppo di modelli assistenziali, la comunicazione inefficace tra medici e paziente, la scarsa disponibilità di supporto economico sul diabete, le farraginosità, difformità e barriere da parte dei sistemi regionali nell'accesso alle cure.

In conclusione: per garantire benefici a lungo termine per i pazienti con diabete è necessario il superamento dell'inerzia e il raggiungimento dei valori desiderati di HbA1c.

L'inerzia terapeutica può essere superata attraverso sinergie tra Istituzioni sanitarie, società scientifiche, associazioni pazienti, medici e persone con il diabete, promuovendo a tutti i livelli la consapevolezza che si tratta di un fenomeno ad alto rischio che influisce negativamente sulla cura del paziente e che aumenta i costi diretti e indiretti del diabete.

Referenze

1. Annali AMD 2018. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete in Italia. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali_AMD-_2018_prot.pdf
2. Le Monografie degli Annali AMD 2012. Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/Annali-2013-Terapie-per-web.pdf>
3. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 100.
4. Fritzen K, Heinemann L, Schnell O. Modeling of diabetes and its clinical impact. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:976–984.
5. Baxter M, Hudson R, Mahon J, et al. Estimating the impact of better management of glycaemic control in adults with type 1 and type 2 diabetes on the number of clinical complications and the associated financial benefit. *Diabet Med* 2016;33:1575–1581.
6. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycaemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416–426.
7. Chou R, Baker WL, Banez LL, et al. Agency for healthcare research and quality evidence based practice center methods provide guidance on prioritization and selection of harms in systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2018; 98:98–104.
8. Zafar A, Davies M, Azhar A, et al. Clinical inertia in management of T2DM. *Prim Care Diabetes* 2010; 4:203–207.
9. Brod M, Pfeiffer KM, Barnett AH, et al. Perceptions of diabetes control among physicians and people with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin in Sweden, Switzerland, and the United Kingdom. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:981-9.
10. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational global attitudes of patients and physicians in insulin therapy study. *Diabet Med.* 2012;29:682–9.
11. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:1–11.
12. Polonsky WH and Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence* 2016; 22:1299–1307.
13. Laursen DH, Christensen KB, Christensen U, Frølich A. Assessment of short and long-term outcomes of diabetes patient education using the health education impact questionnaire (HeiQ). *BMC Res Notes* 2017;10:213.
14. Russell-Jones D, Pouwer F and Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:488–496.
15. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:2022-2031.
16. Nicolucci A, Rossi MC. Il diabete: una sfida per i sistemi sanitari. Italian Health Policy Brief 2014. http://www.ibdo.it/pdf/policy-brief/002-Speciale_IHPB_2014_DEF_03_Print.pdf
17. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycaemic control. *AMA Intern Med* 2015;175:356–362.
18. Khunti K and Davies MJ. Clinical inertia: time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes* 2017; 11: 105–106.

Italian Health Policy Brief

Anno IX
Speciale 2019

Direttore Responsabile
Stefano Del Missier

Direttore Editoriale
Walter Gatti

Direttore Editoriale Altis
Marcello Portesi

Editore



ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.

Segreteria di Redazione
Ilaria Molteni

Tel. +39 02 49538303

info@altis-ops.it
www.altis-ops.it

Comitato esperti

Achille Caputi
Claudio Cricelli
Roberto Labianca
Antonio Nicolucci
Francesco Ripa Di Meana
Carlo Signorelli
Ketty Vaccaro
Antonello Zangrandi

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.