

Gestione del PAZIENTE DIABETICO DI TIPO 2 in MEDICINA GENERALE: dal concetto di **COMPETENZA** all'**AUDIT CLINICO**



La nota 100 AIFA: interpretazione e applicazione in Medicina Generale

Prima prescrizione : add-on a metformina o (in monoterapia se intolleranza o controindicazione alla metformina) + Hba1c >7% (>53 mmol/mol) o comunque superiore al target individuale.
Compilare Allegato 1a (x non più di 6 mesi)

Danno renale e/o Scompenso Cardiac diagnosticato

SGLT2-i

Se intolleranza o controindicazioni

GLP1-RA

Se intolleranza o controindicazioni

DPP4-i

Condizione (in prev. 1° o 2°) di Alto Rischio CardioVascolare

GLP1-RA
o
SGLT2-i

Intolleranza o controindicazioni a tutte e due le classi

DPP4-i

Se intolleranza o controindicazioni a tutte e tre le classi

Scegliere tra : Acarbose, Pioglitazone, Insulina anche in base alla terapia preesistente
N.B.: Prescrizione libera senza Allegato 1a (SU inappropriate)

No Alto Rischio CardioVascolare + No Danno renale + No Scompenso Cardiac diagnosticato

Scegliere tra SGLT2-i , GLP1-RA, DPP4i
Criteri di scelta:
• VFG
• Età
• Obiettivo HbA1c
• Tollerabilità
• Peso/BMI
• Costi

Se necessaria associazione tra farmaci in nota 100 (SGLT2i + GLP1-RA DPP4i+SGLT2i), la prescrizione spetta a specialista (internista, endocrinologo, geriatra o centro autorizzato dalla Regione (associazione DPP4i+ GLP1-RA inappropriata)

Per il rinnovo della prescrizione di uno dei farmaci in nota 100 o se modifiche del dosaggio o in caso di loro sostituzione con uno delle altre due classi, in base all'algoritmo
-> Allegato 1b (x non più di 1 anno)

Malattia renale cronica

IRC = VFG <60 ml/min e/o albuminuria micro o macro

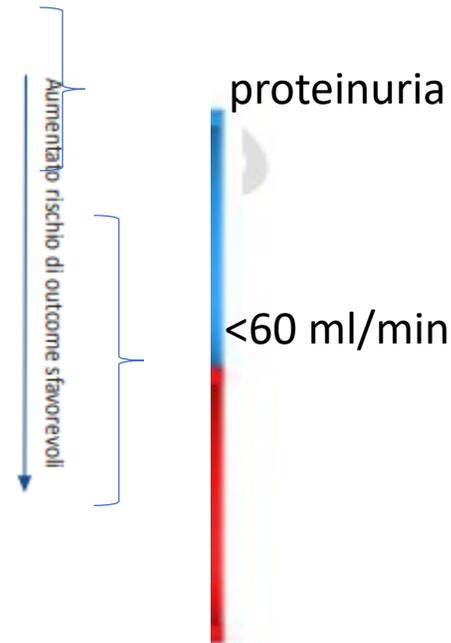
Figura

- malattia cerebrovascolare,
- malattie delle vie urinarie: litiasi renale, ipertrofia prostatica
- malattie sistemiche con potenziale interessamento renale (es. lupus eritematoso sistemico)
- storia familiare di insufficienza renale terminale o malattia renale ereditaria
- rilevazione casuale di ematuria

				Categorie del rapporto urinario albumina:creatinina Descrizione e range di valori		
				A1 Normale o modestamente aumentato	A2 Moderatamente aumentato	A3 Severamente aumentato
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorie di GFR (ml/min/1,73 m ²) descrizione e range di valori	G1	Normale o elevata	≥90	No MRC in assenza di marker di malattia renale		
	G2	Riduzione modesta in relazione al normale valore dei giovani adulti	60-89			
	G3a*	Riduzione modesta-moderata	45-59			
	G3b	Riduzione moderata-severa	30-44			
	G4	Severa riduzione	15-29			
	G5	Insufficienza renale	<15			

- Basso rischio (in assenza di altri markers di malattia renale o di MRC)
- Rischio moderatamente aumentato
- Rischio elevato
- Rischio molto elevato

* Nei pazienti con MRC stadio G3aA1 prendere in considerazione l'uso della GFR basata sulla cistatina C



Aumentato rischio di outcome sfavorevoli

LLGG KDIGO 2012

Formula EPI-CKD

Rischio

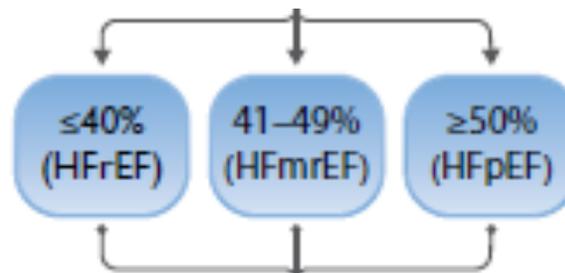
Rischio di di morte soprattutto per cause cardiovascolari

Diagnosi di Scompenso cardiaco cronico

(nota 100: no limitazioni per classi NYHA o FE)

- sintomi tipici (dispnea, edemi declivi ed affaticabilità)
e/o
- segni clinici (elevata pressione venosa giugulare, rantoli polmonari ed edema periferico)
+ (and)
- anomalie cardiache strutturali e/o funzionali

I segni e i sintomi di SC hanno scarsa accuratezza e non sono sufficienti per porre diagnosi di SC



Classi NYHA

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021

Condizioni di alto RCV

a. Pregresso evento CV acuto/malattia CV

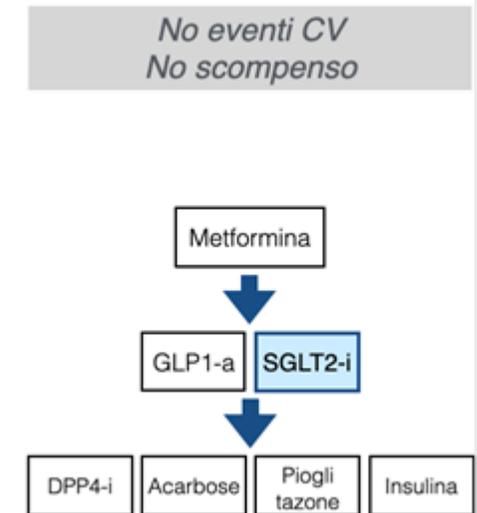
- a. cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica
- b. pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea
- c. arteriopatia periferica sintomatica

b. RCV elevato con:

- i. danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%)
- ii. danno in un organo target, es: IVsx, retinopatia, nefropatia
- iii. almeno tre fattori di RCV fra: età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta

Criteri di scelta (nota 100) in assenza di danno renale/scompenso cardiaco/alto RCV

- LLGG italiane (vedi figura)
- Caratteristiche individuali del paziente
 - VFG
 - Età
- Effetti sul Peso e BMI
- Target di glicata → Potenza ipoglicemizzante
 - i. GLP1-RA: 0,5-1,5%
 - ii. SGLT2i: 0,4-0,8%
 - iii. DPP4i: 0,5-0,6%
- Tollerabilità
- Opzione economicamente + vantaggiosa (a parità di rapporto rischio beneficio)



La Nota 100: punti chiave



Definire sulla base delle ultime evidenze delle Linee Guida nazionali e internazionali disponibili i **nuovi criteri di prescrittibilità e rimborsabilità dei farmaci innovativi del diabete da parte del SSN**



Nota per **SGLT2i-GLP1ra e DPPiVi**
LG Nazionali ed internazionali



Prescrittibilità **MMG e Specialisti**
tramite Nota100



Nota Digitale
Piattaforma web Tessera Sanitaria



Classe A-PHT-Nota
Canale distributivo invariato e rimozione dei PT



Nota 100 criteri e indicazioni di prescrivibilità a carico del SSN

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

NOTA AIFA 100 - Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito tipo 2									
<p>Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA</p> <p>INIBITORI SGLT2</p> <ul style="list-style-type: none"> • canagliflozin • dapagliflozin • empagliflozin • ertugliflozin <p>AGONISTI RECETTORIALI GLP1</p> <ul style="list-style-type: none"> • dulaglutide • exenatide • exenatide LAR • liraglutide • lixisenatide • semaglutide <p>INIBITORI DPP4</p> <ul style="list-style-type: none"> • alogliptin • linagliptin • saxagliptin • sitagliptin • vildagliptin <p>ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE</p> <ul style="list-style-type: none"> • canagliflozin/metformina • dapagliflozin/metformina • empagliflozin/metformina • empagliflozin/linagliptin • ertugliflozin/metformina • saxagliptin/dapagliflozin • degludec/liraglutide • glargine/lixisenatide • alogliptin/metformina • alogliptin/pioglitazone • linagliptin/metformina • saxagliptin/metformina • sitagliptin/metformina • vildagliptin/metformina 	<p>La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%).</p> <p>La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione (All.1) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Prescrittori</th> <th>Farmaci</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni[^]</td> <td>Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)</td> </tr> <tr> <td>Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td> </tr> <tr> <td>Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)</td> </tr> <tr> <td>Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito</td> <td>Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[^]può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.</p>	Prescrittori	Farmaci	Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)
Prescrittori	Farmaci								
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni [^]	Inibitori SGLT2 (SGLT2i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)								
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)								
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)								

Nota 100 criteri e indicazioni di prescrivibilità a carico del SSN

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

INDICAZIONI PER LA PRESCRIVIBILITA' A CARICO DEL SSN

A. La modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) rappresenta il primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, quale intervento irrinunciabile nella strategia terapeutica generale. L'entità del beneficio di tale intervento è almeno sovrapponibile all'effetto di un primo trattamento farmacologico ed è privo di eventi avversi. L'intervento sullo stile di vita va periodicamente rinforzato ai fini del mantenimento delle competenze acquisite.

B. Se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c (vedi punto C), il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 è la metformina, salvo controindicazioni o intolleranza.

- La tollerabilità gastrointestinale della metformina può essere migliorata dalla titolazione graduale nelle prime settimane di trattamento e dall'assunzione post-prandiale (<5% dei pazienti sospende per intolleranza).
- Nel caso in cui la metformina risulti controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri farmaci. La scelta del farmaco da utilizzare dovrà tener conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio e comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute in scheda tecnica.

C. L'obiettivo di emoglobina glicata (HbA1c) nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità. Un controllo più intensivo con valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico. In caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è, invece, opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, intorno a 58 mmol/mol (7.5%).

D. Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione di uno o più di essi. In particolare:

- Un inibitore del SGLT2* o un agonista recettoriale del GLP1* (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 1. Paziente in prevenzione CV secondaria
 2. Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato
- Un inibitore del SGLT2* (quando non controindicato e ben tollerato) dovrebbe essere considerato preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
 3. Paziente con malattia renale cronica (presenza di VFG <60 mL/min e/o di albuminuria micro o macro)**
 4. Paziente con scompenso cardiaco

* per i principi attivi per i quali esiste una dimostrazione di un beneficio clinico su tali parametri.

** nel rispetto degli RCP dei singoli farmaci. Si veda tabella B

Nei pazienti di cui ai punti 1, 2, 3 e 4 gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati soprattutto quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano).

- Nel paziente senza malattia renale cronica, senza malattia cardiovascolare e non ad alto rischio per malattia cardiovascolare, non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di una specifica classe di farmaci rispetto alle altre oggetto della Nota. In tali pazienti la scelta terapeutica deve tenere conto di diversi fattori quali le caratteristiche individuali del soggetto, il profilo di tollerabilità del farmaco, l'entità di riduzione di HbA1c che si intende raggiungere o l'effetto sul peso corporeo.

Si potrà aggiungere alla metformina, un farmaco innovativo qualora il paziente **non abbia raggiunto l'obiettivo INDIVIDUALE prestabilito**, suggerendo come l'obiettivo di HbA1c debba essere **generalmente (E NON OBBLIGATORIAMENTE) inferiore a 7%**. La letteratura e linee guida internazionali evidenziano che i primi danni circolatori si presentano a **valori superiori a 6.5% di HbA1c**, fissando questo limite per l'ulteriore riduzione del rischio CV-Renale

Per il raggiungimento di limiti così stringenti sono raccomandati farmaci incapaci di causare ipoglicemia come Dapagliflozin

Nota AIFA 100 (versione del 25 gennaio 2022)

Per prevenzione CV secondaria si intende presenza o anamnesi positiva per:

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea;
- arteriopatia periferica sintomatica.

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica, si intende:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
- presenza di danno in un organo target;
- presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta)

Per malattia renale cronica si intende:

- VFG inferiore a 60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

E. Gli inibitori del SGLT2, gli agonisti recettoriali del GLP1 e gli inibitori del DPP4 possono essere associati alla terapia insulinica, che rappresenta una opzione terapeutica in tutte le fasi del diabete mellito di tipo 2 e rappresenta, inoltre, l'opzione di scelta per il trattamento dell'emergenza glicemica, secondo le indicazioni autorizzate e quanto riportato al precedente punto D.

F. Le associazioni, estemporanee o precostituite, tra farmaci oggetto della Nota rimangono di pertinenza specialistica in quanto parte di una valutazione più complessa che andrà effettuata tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti e delle considerazioni generali riportate nella Nota.

Target HbA1c

- i. Obiettivo tra 48 mmol/mol (6.5%) e 53 mmol/mol (7.0%): è la situazione più frequente nei pazienti trattati con farmaci non associati a rischio di ipoglicemia
- ii. Obiettivo < 48 mmol/mol (< 6,5%): può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico (in genere soggetti giovani <50 anni senza gravi complicanze comorbilità) purchè tale livello sia ottenibile con farmaci che comportino un basso rischio di ipoglicemia
- iii. Obiettivo intorno a 58 mmol/mol (7.5%) in soggetti fragili o con bassa aspettativa di vita soprattutto se in terapia con farmaci associati a rischio di ipoglicemia

NB: il mancato raggiungimento del target individuale di emoglobina glicata è un criterio necessario per iniziare il trattamento, ma NON lo è nel caso di rinnovo della prescrizione

INDICAZIONI PER LA PRESCRIVIBILITA' A CARICO DEL SSN

A. La modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) rappresenta il primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, quale intervento irrinunciabile nella strategia terapeutica generale. L'entità del beneficio di tale intervento è almeno sovrapponibile all'effetto di un primo trattamento farmacologico ed è privo di eventi avversi. L'intervento sullo stile di vita va periodicamente rinforzato ai fini del mantenimento delle competenze acquisite.

B. Se la modifica dello stile di vita non risulta sufficiente (dopo almeno 3 mesi) rispetto all'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c (vedi punto C), il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 è la metformina, salvo controindicazioni o intolleranza.

- La tollerabilità gastrointestinale della metformina può essere migliorata dalla titolazione graduale nelle prime settimane di trattamento e dall'assunzione post-prandiale (<5% dei pazienti sospende per intolleranza).
- Nel caso in cui la metformina risulti controindicata o non tollerata, possono essere utilizzati in monoterapia tutti gli altri farmaci. La scelta del farmaco da utilizzare dovrà tener conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio e comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute in scheda tecnica.

C. L'obiettivo di emoglobina glicata (HbA1c) nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari e la mortalità. Un controllo più intensivo con valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) può essere considerato in casi selezionati sulla base del giudizio clinico. In caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è, invece, opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, intorno a 58 mmol/mol (7.5%).

D. Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione di uno o più di essi. In particolare:

- **Un inibitore del SGLT2* o un agonista recettoriale del GLP1* (entrambi quando non controindicati e ben tollerati) dovrebbero essere considerati preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:**
 1. Paziente in prevenzione CV secondaria
 2. Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato
- **Un inibitore del SGLT2* (quando non controindicato e ben tollerato) dovrebbe essere considerato preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:**
 3. Paziente con malattia renale cronica [presenza di VFG <60 mL/min e/o di albuminuria micro o macro]**
 4. Paziente con scompenso cardiaco

* per i principi attivi per i quali esiste una dimostrazione di un beneficio clinico su tali parametri.

** nel rispetto degli RCP dei singoli farmaci. Si veda tabella B

Nei pazienti di cui ai punti 1, 2, 3 e 4 gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati soprattutto quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano).

AMD/SID 2021. Le recenti raccomandazioni delle due società scientifiche nazionali identificano 3 categorie di pazienti con diabete tipo 2: (1) pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari, (2) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari ma senza scompenso cardiaco e (3) pazienti con pregressi eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco. Per i primi, sono raccomandati come farmaco di prima scelta per la terapia iniziale la metformina e, di seconda scelta, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; per la seconda categoria di pazienti, sono raccomandati come farmaci di prima scelta la metformina, gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1; infine, per i pazienti con scompenso cardiaco solo gli inibitori del SGLT2 sono raccomandati come farmaci di prima scelta, mentre la metformina e gli agonisti recettoriali del GLP1 sono di seconda scelta. **Gli inibitori del DPP4 sono equiparati ad altre classi come farmaci di seconda o terza scelta.**

Gli MMG e gli specialisti sono autorizzati a **prescrivere gli SGLT2i in monoterapia e in associazione con altri farmaci nel trattamento del DMT2** ⁽³⁾

SGLT2i o GLP-1 RA preferenzialmente in caso di: ⁽³⁾

- paziente in **prevenzione CV secondaria**
- paziente in **prevenzione CV primaria a rischio CV elevato**

SGLT2i preferenzialmente in caso di: ⁽³⁾

- paziente con **CKD**
- paziente con **HF**

DPP-4i farmaci di seconda o terza scelta

2. Sintesi delle principali evidenze in soggetti con malattia cardiovascolare e/o malattia renale cronica

Benefici cardiovascolari di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Diversi studi clinici randomizzati⁵⁻⁷ hanno dimostrato per gli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali del GLP1 rilevanti benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o multipli fattori di rischio.

Per gli inibitori del SGLT2 è stato dimostrato un effetto maggiore sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.68, 95%IC 0.63-0.73; NNT 71 in un follow-up di circa 3 anni) con un probabile "effetto di classe".

Nell'ambito degli agonisti recettoriali del GLP1 gli effetti cardiovascolari sono più evidenti (e riconosciuti nell'indicazione approvata) per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide sc e orale). Per questa categoria di farmaci l'effetto sembra essere più rilevante sulla riduzione dell'ictus (HR 0.84 95%IC 0.76-0.93; NNT 209 in un follow-up di circa 3 anni) rispetto agli altri eventi CV.

I benefici clinici ottenuti con gli inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 appaiono indipendenti dai livelli di emoglobina glicata di partenza e risultano maggiori nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata.

Benefici renali di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1

Consistenti evidenze⁷⁻⁹ documentano un beneficio degli inibitori del SGLT2 e, in minor misura, degli agonisti recettoriali del GLP1 sulla progressione del danno renale. Tali evidenze sono basate su endpoint secondari composti clinici (quali la mortalità per cause renali o la necessità di terapia sostitutiva renale) e non clinici (quali il raddoppio dei livelli di creatinemia o la riduzione di una percentuale variabile di VFG o la comparsa/progressione di albuminuria). Solo per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici¹⁰⁻¹¹ che hanno dimostrato primariamente un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macroalbuminurici e con VFG iniziale ridotta (valori iniziali compresi tra 89 e 30 mL/min per canagliflozin e tra 75 e 25 mL/min per dapagliflozin): per l'endpoint composito renale HR 0.70, 95%IC 0.59-0.82 con canagliflozin e HR 0.64, 95%IC 0.52-0.79 con dapagliflozin.

Inibitori del DPP4

Per quanto riguarda la classe degli inibitori del DPP4 i risultati degli studi clinici randomizzati¹² non indicano alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari (per saxagliptin è stato osservato addirittura un maggior rischio di scompenso cardiaco, RR 1.22 95%IC 1.03-1.44) e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale. Per tali ragioni, gli inibitori del DPP4 dovrebbero rappresentare farmaci di seconda scelta nei soggetti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Da tenere comunque in considerazione il buon profilo di tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d'uso ampiamente dimostrata da questi farmaci.

SGLT2i: ⁽³⁾

- **benefici clinici indipendenti dai livelli di HbA_{1c}**
- **maggiore riduzione della progressione del danno renale vs GLP-1 RA**

DPP4i: nessun beneficio CV, né protezione sulla progressione della malattia renale ⁽³⁾

3. Raccomandazioni delle principali Linee Guida nazionali e internazionali

Le indicazioni riportate di seguito sono utili per un ulteriore approfondimento sul ruolo delle diverse classi di farmaci. Si precisa tuttavia che la presente Nota tiene necessariamente conto, oltre che delle raccomandazioni generali emergenti dalle linee guida, anche delle indicazioni attualmente autorizzate dall'EMA per i singoli farmaci.

ESC/EASD 2019. Le più recenti linee guida¹³ delle società europee ESC/EASD (European Society of Cardiology e European Association for the Study of Diabetes) differenziano due tipologie di pazienti con diabete tipo 2: pazienti con malattia cardiovascolare accertata (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) o a rischio alto/molto alto (per danno d'organo o multipli fattori di rischio) di malattia cardiovascolare e pazienti a rischio moderato, senza malattia o altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nel paziente con ASCVD o a rischio alto/molto alto viene raccomandato il trattamento con un inibitore del SGLT2 o un agonista recettoriale del GLP1 in ogni caso, sia che si tratti di un paziente non ancora trattato con farmaci antidiabetici, sia che si tratti di paziente già in trattamento con metformina, e indipendentemente dai livelli di HbA_{1c}. Nel paziente a rischio cardiovascolare moderato, la metformina rimane il trattamento di prima scelta a cui aggiungere, in caso di fallimento del target di HbA_{1c}, un secondo farmaco a scelta tra inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e pioglitazone. Per la scelta del trattamento vengono presi in considerazione l'età ≥50 anni, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, il tabagismo e la durata del diabete.

Gli **SGLT2i** sono raccomandati sia in pazienti già in trattamento con metformina sia non ancora trattati e **INDIPENDENTEMENTE DAI LIVELLI DI HbA_{1c}⁽³⁾**

Scheda di Prima Prescrizione (Allegato 1 a)

Nota AIFA 100_Scheda di prima prescrizione (versione del 31 gennaio 2022)

Nota AIFA 100_Scheda di prima prescrizione (versione del 31 gennaio 2022)

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di prima prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____

Specificare se: Medico di Medicina Generale Specialista in _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____

Sesso: M F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____

Residenza _____

Valutazione

Paziente in trattamento con metformina: Sì No, per controindicazione o intolleranza

Mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati: Sì

Indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

prevenzione CV secondaria*

rischio CV elevato**

scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)

malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)

mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati****

controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

****per i DPP4i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco.

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____

HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____

eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____

Albuminuria: non valutata assente microalbuminuria macroalbuminuria/proteinuria

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia						
SGLT2i	<input type="checkbox"/> canagliflozin	<input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	<input type="checkbox"/> canagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/1000 mg per 2 vv/die						
	<input type="checkbox"/> dapagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> dapagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die						
	<input type="checkbox"/> empagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> empagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die						
	<input type="checkbox"/> ertugliflozin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 15 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> ertugliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 7,5/1000 mg per 2 vv/die						
DPP4i	<input type="checkbox"/> alogliptin	<input type="checkbox"/> 6,25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die	DPP4i/MF	<input type="checkbox"/> alogliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die						
	<input type="checkbox"/> linagliptin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> linagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die						
	<input type="checkbox"/> saxagliptin	<input type="checkbox"/> 2,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> saxagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die						
	<input type="checkbox"/> sitagliptin	<input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> sitagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die						
	<input type="checkbox"/> vildagliptin	<input type="checkbox"/> 50 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> vildagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die						
GLP1-RA	<input type="checkbox"/> dulaglutide	<input type="checkbox"/> 0,75 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,5 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 3,0 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/TZD	<input type="checkbox"/> alogliptin/pioglitazone	<input type="checkbox"/> 12,5/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5/45 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/45 mg una volta/die						
	<input type="checkbox"/> exenatide	<input type="checkbox"/> 5 mcg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 10 mcg per 2 vv/die			SGLT2i/DPP4i	<input type="checkbox"/> empagliflozin/linagliptin <input type="checkbox"/> saxagliptin/dapagliflozin	<input type="checkbox"/> 10/5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 5/10 mg una volta/die				
	<input type="checkbox"/> exenatide LAR	<input type="checkbox"/> 2 mg una volta/settimana	GLP1-RA/insulina	<input type="checkbox"/> insulina degludec/liraglutide penna <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 10-40 <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 30-60			dosi unitarie una volta/die (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide) dosi unitarie una volta/die (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide) dosi unitarie una volta/die (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)				
	<input type="checkbox"/> liraglutide	<input type="checkbox"/> 0,6 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,2 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,8 mg una volta/die			GLP1-RA/insulina	<input type="checkbox"/> insulina degludec/liraglutide penna <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 10-40 <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide) dosi unitarie una volta/die (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide) dosi unitarie una volta/die (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)				
	<input type="checkbox"/> lixisenatide	<input type="checkbox"/> 10 mcg una volta/die <input type="checkbox"/> 20 mcg una volta/die						GLP1-RA/insulina	<input type="checkbox"/> insulina degludec/liraglutide penna <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 10-40 <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide) dosi unitarie una volta/die (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide) dosi unitarie una volta/die (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)	
	<input type="checkbox"/> semaglutide orale	<input type="checkbox"/> 3 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 7 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 14 mg una volta/die	GLP1-RA/insulina	<input type="checkbox"/> insulina degludec/liraglutide penna <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 10-40 <input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 30-60							dosi unitarie una volta/die (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide) dosi unitarie una volta/die (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide) dosi unitarie una volta/die (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)
	<input type="checkbox"/> semaglutide s.c.	<input type="checkbox"/> 0,25 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 0,50 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,0 mg una volta/sett									

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Scheda di Rinnovo della Prescrizione (Allegato 1 b)

Nota AIFA 100_Scheda di rinnovo della prescrizione (versione del 31 gennaio 2022)

Nota AIFA 100_Scheda di rinnovo della prescrizione (versione del 31 gennaio 2022)

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di rinnovo della prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel. _____

Specificare se: Medico di Medicina Generale Specialista in _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____

Sesso: M F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____

Residenza _____

Rivalutazione

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? Sì No

Specificare gli eventi avversi _____

Terapia in corso: _____

Terapia confermata: Sì No

Solo nel caso di terapia non confermata, indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

prevenzione CV secondaria*

rischio CV elevato**

scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)

malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)

mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco) (solo se DPP4i)

altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____

HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____

eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____

Albuminuria: non valutata assente microalbuminuria macroalbuminuria/proteinuria

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia	
SGLT2i	<input type="checkbox"/> canagliflozin	<input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	<input type="checkbox"/> canagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 150/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> dapagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> dapagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> empagliflozin	<input type="checkbox"/> 10 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> empagliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die	
DPP4i	<input type="checkbox"/> ertugliflozin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 15 mg una volta/die	DPP4i/MF	<input type="checkbox"/> ertugliflozin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 7,5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> alogliptin	<input type="checkbox"/> 6,25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> alogliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 12,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 12,5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> linagliptin	<input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> linagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die	
DPP4i	<input type="checkbox"/> saxagliptin	<input type="checkbox"/> 2,5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 5 mg una volta/die	DPP4i/MF	<input type="checkbox"/> saxagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 2,5/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 2,5/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> sitagliptin	<input type="checkbox"/> 25 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 100 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> sitagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die	
	<input type="checkbox"/> vildagliptin	<input type="checkbox"/> 50 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> vildagliptin/metformina	<input type="checkbox"/> 50/850 mg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 50/1000 mg per 2 vv/die	
DPP4i	<input type="checkbox"/> dulaglutide	<input type="checkbox"/> 0,75 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,5 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 3,0 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/TZD	<input type="checkbox"/> alogliptin/pioglitazone	<input type="checkbox"/> 12,5/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 12,5/45 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/30 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/45 mg una volta/die	
	<input type="checkbox"/> exenatide	<input type="checkbox"/> 5 mcg per 2 vv/die <input type="checkbox"/> 10 mcg per 2 vv/die		SGLT2i/ DPP4i	<input type="checkbox"/> empagliflozin/linagliptin	<input type="checkbox"/> 10/5 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 25/5 mg una volta/die
	<input type="checkbox"/> exenatide LAR	<input type="checkbox"/> 2 mg una volta/settimana			<input type="checkbox"/> saxagliptin/dapagliflozin	<input type="checkbox"/> 5/10 mg una volta/die
GLP1-RA	<input type="checkbox"/> liraglutide	<input type="checkbox"/> 0,6 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,2 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 1,8 mg una volta/die	GLP1-RA/ insulina	<input type="checkbox"/> insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide)	
	<input type="checkbox"/> lixisenatide	<input type="checkbox"/> 10 mcg una volta/die <input type="checkbox"/> 20 mcg una volta/die		<input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)	
	<input type="checkbox"/> semaglutide orale	<input type="checkbox"/> 3 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 7 mg una volta/die <input type="checkbox"/> 14 mg una volta/die		<input type="checkbox"/> insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)	
GLP1-RA	<input type="checkbox"/> semaglutide s.c.	<input type="checkbox"/> 0,25 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 0,50 mg una volta/sett <input type="checkbox"/> 1,0 mg una volta/sett				

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità del rinnovo della prescrizione è al massimo di 12 mesi

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Dati necessari per la compilazione del PT

- Recente valore della emoglobina glicata e il target terapeutico della stessa, che si raccomanda di registrare in cartella. Per “recente”, si possono considerare gli ultimi 6 mesi poiché l’emoglobina glicata dovrebbe essere misurata almeno due volte l’anno
- Peso, altezza, BMI
- VFG calcolato con formula CKD-EPI
- Rapporto albuminuria/creatinuria
- La motivazione per cui si è prescritto il farmaco

Monitoraggio terapia

- a. Monitorare periodicamente la funzionalità renale (con frequenze variabili in base al filtrato glomerulare)
- b. Rischio ipovolemia/ipotensione
 - a. mantenere un adeguato apporto idrico
 - b. Attenzione anziani, disidratazione (vomito, diarrea, diuretici)
 - c. Monitoraggio periodico Pressione Arteriosa , ematocrito , elettroliti
- c. Monitorare l'emoglobina glicata almeno 2 volte /anno, VFG e l'albuminuria ogni anno se normali, due volte l'anno se patologici
- d. Sorvegliare il paziente per eventuali eventi avversi