

Verificare e migliorare con GPG l'appropriatezza prescrittiva nel trattamento del DM2 alla luce della Nota 100 AIFA



A cura del Dott. Domenico Pasculli - Molfetta, Bari

Membro del board medico e del gruppo dei Coordinatori Scientifici del Progetto GPG

Il Diabete tipo 2 e la Nota 100 AIFA

La prevalenza del diabete mellito tipo 2 (DM2) in Italia, secondo i dati dell'Istituto di Ricerca Health Search, mostra un andamento crescente fino al 2019 per poi andare incontro ad una lieve flessione negli ultimi tre anni attestandosi di fatto al 7.06% nel 2022. Tale flessione è verosimilmente da imputare ad una riduzione del numero di nuove diagnosi come conseguenza della pandemia da SARS-CoV-2. Persiste, tuttavia, un'ampia variabilità regionale già rilevata in passato: nel Sud d'Italia, infatti, si raggiungono le prevalenze più alte. Il Medico di Medicina Generale (MMG) con 1.500 assistiti può avere in carico fino a 140-150 pazienti con DM2 con vari livelli di complessità clinica e di intensità di cure. Difatti, la maggior parte dei pazienti presenta multiple comorbilità.

Il MMG è coinvolto in prima persona in tutti gli aspetti della gestione dei pazienti con DM2, dalla prevenzione primaria alla diagnosi precoce, dalla stratificazione del rischio cardiovascolare a quello della Malattia Renale Cronica (MRC) e del livello di complessità clinica, necessari per impostare la terapia e il piano di cura. Mentre in passato il follow-up dei pazienti, dopo la diagnosi, era prevalentemente condotto in gestione integrata con un Centro di Diabetologia, oggi, anche grazie all'abolizione del Piano Terapeutico per la prescrizione delle insuline basali e in particolare dopo l'istituzione della Nota 100 AIFA (1), il MMG ha recuperato un giusto ruolo di primo piano nel trattamento e nel follow-up del DM2.

Sulla base delle nuove evidenze di efficacia degli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP4i), degli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1-ra) e degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), e delle raccomandazioni delle Linee Guida, la Nota 100 AIFA, istituita a Gennaio 2022 con determina 19, ha di fatto abolito il Piano Terapeutico di unica competenza specialistica per la prescrizione dei suddetti farmaci innovativi per la cura del diabete. Oltre all'abolizione del Piano Terapeutico specialistico la Nota 100 AIFA (Nota 100) ha ampliato le figure professionali abilitate alla prescrizione di queste classi di farmaci ed ha coinvolto in prima persona il MMG che, grazie alla approfondita conoscenza dei singoli pazienti e alla disponibilità di numerosi e avanzati supporti informatici, è l'unico professionista sanitario in grado di gestire i diversi e molteplici aspetti della terapia farmacologica e non solo (modulazione dei dosaggi, interazioni farmacologiche, controindicazioni) (2), e coordinare gli interventi degli specialisti.

La Nota 100 è dunque una importante opportunità di crescita professionale per il MMG, che per molti anni è stato privato di aggiornamento e formazione riguardo ai nuovi farmaci per il trattamento del DM2.

Oggi più che mai è necessario che i MMG siano informati e aggiornati sulle Linee Guida di trattamento e riguardo ai farmaci innovativi. Le Linee Guida, difatti, sono profondamente cambiate negli ultimi anni e

recenti evidenze hanno richiamato l'attenzione della classe medica sull'intreccio fisiopatologico tra attività cardiaca e funzionalità renale, tanto da parlare di "sindrome cardiorenale" quale punto di partenza dello scompenso cardiaco (SC) e della malattia renale cronica (MRC). (3)

Non solo compenso glico-metabolico con target personalizzati di glicata e prevenzione delle complicanze, ma la terapia del paziente con diabete deve contrastare e minimizzare anche il rischio cardio-renale (gestire il rischio cardiovascolare, MRC e SC) e l'elevato rischio di mortalità. In tal senso, i farmaci innovativi per la cura del DM2 hanno dimostrato una notevole efficacia nel ridurre il rischio cardiorenale e la mortalità cardiovascolare (4) e sono oggi patrimonio terapeutico del MMG che ha il dovere professionale e l'obbligo deontologico e morale di prescriverli, nel rispetto delle Linee Guida (5) e dei limiti imposti dalla Nota 100.

Il MMG può dunque prescrivere autonomamente i farmaci innovativi secondo le indicazioni fornite nel testo della Nota 100 previa compilazione di una semplice scheda di valutazione/prescrizione nella quale è riportato tutto il processo clinico-diagnostico che giustifica la prescrizione stessa. Il documento responsabilizza e qualifica l'attività del medico. Occorre ricordare tuttavia che la scheda di valutazione/ prescrizione per le associazioni preconstituite o estemporanee di farmaci in Nota 100, quando necessarie, può essere compilata solo dal diabetologo.

La medicina generale ha finalmente l'occasione di riscattarsi e recuperare a pieno titolo il suo giusto ruolo nella gestione del DM2, ma la Nota 100 non ha solo restituito professionalità alla medicina generale; ha permesso anche di alleggerire la pressione sugli specialisti ambulatoriali e sui CAD e ha dato ai pazienti la possibilità di accedere facilmente alla prescrizione di farmaci "salvavita", di provata efficacia, evitando i problemi delle lunghe liste di attesa per il rinnovo del piano terapeutico.

I farmaci in Nota 100

Le classi di farmaci ipoglicemizzanti sottoposti alle limitazioni della Nota 100 comprendono gli incretino-mimetici, DPP4i e GLP1-ra, e gli SGLT2i o gliflozine. (5)

I farmaci incretino-mimetici potenziano l'effetto incretinico fisiologico che consiste nell'indurre una secrezione insulinica a livello delle β -cellule pancreatiche dopo l'ingestione orale di glucosio sostenuta dal Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) e dal Glucose-mediated Insulinotropic Polypeptide (GIP), prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo, dopo un pasto che causa un aumento della glicemia. Gli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-ra) mimano direttamente gli effetti degli ormoni naturali; gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP4i) o gliptine inibiscono la degradazione (molto rapida) del GLP-1 e del GIP mantenendone elevati i livelli ematici endogeni. L'aumento della stimolazione del recettore del GLP1/GIP stimola la secrezione insulinica e inibisce la secrezione di glucagone con meccanismo glucosio dipendente, normalizzando quindi la glicemia con basso rischio ipoglicemico. Questi farmaci sono efficaci in presenza di una sufficiente funzione β -cellulare. I GLP1-ra, grazie alla loro azione diretta centrale a livello ipotalamico e sul rallentamento dello svuotamento gastrico, inibiscono anche l'appetito e favoriscono la riduzione del peso. Le gliptine (DPP4i) sono sicure dal punto di vista cardiovascolare, ma non hanno alcun effetto sugli esiti cardiovascolari e sulla progressione della malattia renale - trial SAVOR-TIMI53-Saxagliptin (6), EXAMINE-Alogliptin (7) e TECOSSitagliptin (8). Per saxagliptin è stato segnalato un maggior rischio di ricoveri per SC. I trial di sicurezza cardiovascolare con i GLP1-ra [lixisenatide - ELIXA (9), liraglutide - LEADER (10), exenatide settimanale - EXSCEL (11), dulaglutide - REWIND (12), semaglutide - SUSTAIN-6 (13), albiglutide - HARMONY (14)] hanno dimostrato un effetto cardioprotettivo di questa classe di farmaci, sia riguardo gli eventi cardiovascolari sia riguardo la mortalità cardiovascolare, in particolare per alcuni principi attivi (dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide sc e os). Questi farmaci sono caratterizzati da un basso rischio di ipoglicemia, se non

associati a farmaci che la possono provocare. Possono causare disturbi dispeptici di solito transitori per la loro azione a livello ipotalamico e sullo svuotamento gastrico.

Il glucosio ematico viene filtrato a livello dei glomeruli renali giungendo nei tubuli dove viene riassorbito grazie a due proteine co-trasportatrici di cui una, la Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT2), è responsabile del 90% del suo riassorbimento. Questa capacità ha però una soglia (soglia renale per il glucosio) che è di 180 mg/dl. Tale soglia è più alta nel DM2 perché vi è una aumentata espressione di SGLT2. Gli SGLT2-i o gliflozine agiscono inibendo il co-trasportatore e quindi inibiscono il riassorbimento di glucosio fino ad una soglia di 70-90 mg/dl. Sotto questa soglia il meccanismo di azione si interrompe ed è questo il motivo per cui questi farmaci sono a basso rischio di ipoglicemia. Poiché la proteina SGLT2 co-trasporta anche sodio si ha una doppia eliminazione di sodio e glucosio. In definitiva si hanno i seguenti effetti: osmotico, ipoglicemizzante indipendente dalla funzionalità β-cellulare e dalla quantità di secrezione insulinica, perdita di calorie, calo ponderale, riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa (15-16). Le gliflozine sono a bassissimo rischio di ipoglicemia che aumenta solo se associate a farmaci che la possono provocare e hanno, infine, effetti significativi sull'eliminazione renale dell'acido urico, riducendone i livelli plasmatici.

Questa classe di farmaci ha dimostrato un elevato profilo di sicurezza cardiovascolare, con effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo e la pressione arteriosa. Non solo, i trial hanno dimostrato una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo [CANVAS (17), DECLARE-TIMI (18), EMPAREG-OUTCOME (19), DAPA-HF (20), VERTIS CV (23)] e particolare efficacia nella riduzione del rischio relativo di ospedalizzazioni per SC. Per canagliflozin e dapagliflozin sono stati condotti studi specifici che hanno dimostrato un beneficio nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti macro-albuminurici e con VFG iniziale ridotto. I trial EMPAREG-OUTCOME (19), CANVAS (17), DECLARE-TIMI (18), CREDENCE (21), DAPA-CKD (22), VERTIS CV (23) hanno mostrato un potenziale effetto protettivo nei confronti della nefropatia, prevenendo efficacemente sia la progressione della microalbuminuria che la riduzione del filtrato glomerulare, con effetto nefroprotettivo sia in popolazioni con filtrato renale normale, sia in quelle con filtrato renale ridotto, <45 mL/min. I benefici clinici sugli outcome cardiorenali degli SGLT2i sono indipendenti dai livelli di emoglobina glicata e la riduzione della progressione del danno renale è superiore a quella ottenibile con i GLP1-ra. Sulla base di tali evidenze è stato autorizzato il trattamento con dapagliflozin e dell'empagliflozin nei pazienti con SC e di dapagliflozin nei pazienti con MRC, anche se non diabetici.

Per tali indicazioni d'uso, la prescrizione è possibile su Piano Terapeutico web-based di pertinenza specialistica o di strutture ospedaliere autorizzate.



Riferimenti bibliografici

1. Elenco Note AIFA: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/elenco-note-aifa>
2. Harris SB, Cheng AYY, Davies MJ, et al. Person-centered, outcomes-driven treatment: a new paradigm for type 2 diabetes in Primary Care. Arlington, VA: American Diabetes Association 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559432/>
3. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:382- 390. [https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595\(18\)30120-4/fulltext](https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595(18)30120-4/fulltext)
4. Jacob S, Krentz AJ, Deanfield J, et al. Evolution of type 2 diabetes management from a glucocentric approach to cardio-renal risk reduction: the new paradigm of care. *Drugs* 2021;81:1373-1379. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-021-01554-6>
5. Guida pratica all'uso farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella nota 100 AIFA (SGLT2-i, GLP1-ra, DPP4-i) <https://www.simg.it/wp-content/uploads/2022/03/Revisione-nota-100-vs-2-25.03.2022-finale.pdf>
6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-1326.
7. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-1335.
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242.
9. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:311-22.
11. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of OnceWeekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239.
12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2019; 394:121-130.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 1834-1844.
14. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392:1519-1529.
15. Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controller with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:1004-16).
16. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:392-402.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117-2128.
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306.
22. Heerspink HJL, Stafansson BV, Correa-Rotter R et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446; doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
23. Neuen L, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2019; 7. 845-854, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.

La Nota 100 AIFA

La Nota 100 AIFA (Nota 100) rappresenta un ben riuscito tentativo di sintesi tra evidenze scientifiche, derivate dagli studi registrativi dei farmaci antidiabetici innovativi e le più recenti Linee Guida per la cura del diabete. È infatti una nota in equilibrio tra Linee Guida e limitazioni farmaco economiche che offre ai medici, e in particolare al MMG, un percorso ragionato da seguire per un corretto utilizzo dei farmaci innovativi nel paziente diabetico. La Nota 100 in definitiva fornisce le indicazioni di appropriatezza prescrittiva riguardo alla prescrizione dei farmaci incretinomimetici e delle gliflozine; tre classi di farmaci che, considerando anche tutte le associazioni precostituite tra loro o con insulina, metformina, pioglitazone, comprendono attualmente oltre 30 principi attivi.

La correzione degli stili di vita (dieta e attività fisica), come da raccomandazioni di tutte le Linee Guida, è il primo e fondamentale step terapeutico per la cura del DM2 di prima diagnosi. Qualora, dopo un periodo di tempo ragionevole di circa tre mesi (secondo gli Standard Italiani), con l'intervento non farmacologico non si riuscisse ad ottenere il compenso glico-metabolico ottimale, occorre aggiungere tempestivamente il trattamento farmacologico. In particolare, la metformina, se non controindicata, è sempre il farmaco di prima scelta. Il paziente diabetico deve essere sottoposto a frequenti determinazioni di HbA1c per verificare il mantenimento del compenso metabolico ed è ben noto quanto questo sia difficile, quantunque necessario, per prevenire o quanto meno ritardare la comparsa e/o la progressione delle temibili complicanze micro e macrovascolari. Qualora il paziente dovesse scompensarsi o non si riuscisse a raggiungere l'obiettivo di cura personalizzato, le stesse Linee Guida attualmente raccomandano l'aggiunta alla metformina dei farmaci innovativi, ma con "indicazioni preferenziali" di utilizzo delle varie classi di farmaci a seconda che si tratti di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria o primaria, o pazienti con SC o con MRC. I GLP1-ra e gli SGLT2i, come illustrato in precedenza, hanno "indicazione preferenziale" in particolari tipologie di pazienti diabetici e alcuni principi attivi hanno dimostrato maggiori evidenze di efficacia in alcune specifiche condizioni.

Grazie alla Nota 100 il MMG ha ora la possibilità di procedere autonomamente, vincendo la deleteria inerzia terapeutica, alla prescrizione dei farmaci innovativi, sia in pazienti naïve non compensati sia in quelli ad elevato rischio di eventi cardiovascolari o in prevenzione CV secondaria o con MRC o SC, condizioni tutte frequentemente associate alla malattia diabetica. La numerosità dei principi attivi disponibili potrebbe indurre in confusione e spingere il medico a delegare la valutazione circa la prescrizione dei farmaci in Nota 100; tuttavia, il processo decisionale per la scelta del farmaco appropriato nelle diverse condizioni cliniche è abbastanza semplice e schematico; l'algoritmo alla base di tale processo è riassunto in una flowchart di facile consultazione (*Fig. 1 a pagina seguente*) liberamente consultabile e scaricabile dal sito della SIMG (5), ma anche consultabile in GPG come descritto più avanti, il cui utilizzo però è possibile solo a condizione che il MMG disponga di tutte le informazioni necessarie, che comunque dovrebbero risultare presenti nella cartella clinica; vale la pena rammentare al riguardo l'importanza della registrazione dei dati clinici: problemi, terapie, accertamenti e loro esiti anche se nella norma.

Secondo la Nota 100 è dunque possibile prescrivere una qualsiasi delle tre classi di farmaci quando il paziente con DM2 già in terapia con metformina e/o con altri farmaci non compresi nella Nota 100 (ma anche in prima battuta se c'è controindicazione o intolleranza a metformina) non raggiunge il target per l'emoglobina glicata, o nel caso in cui sia considerata necessaria la sostituzione di uno dei trattamenti associati a metformina anche in presenza di valori di HbA1c compresi nei target individuali.

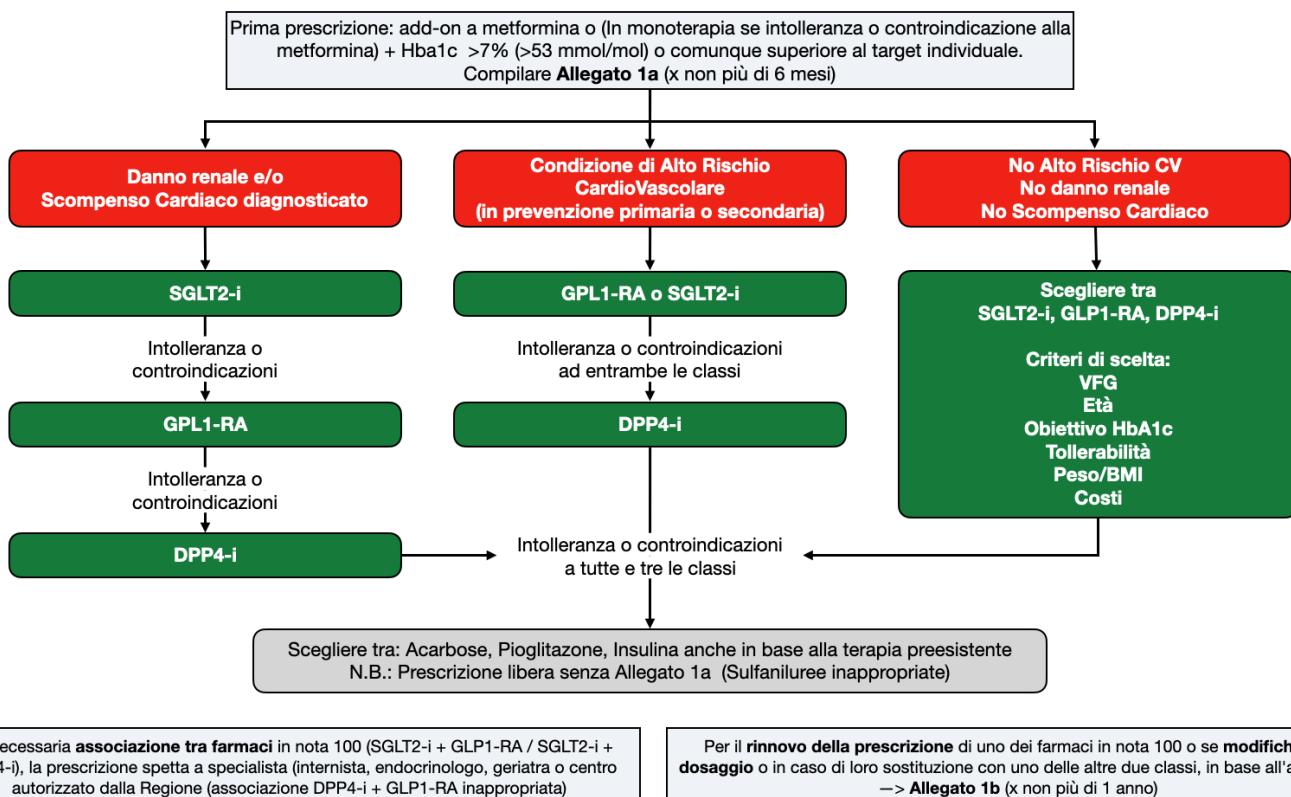


Fig. 1 Flow-chart: Guida pratica all'uso farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella Nota 100 AIFA
<https://www.simg.it/wp-content/uploads/2022/03/Revisione-nota-100-vs-2-25.03.2022-finale.pdf>

La scelta “preferenziale”, seguendo le successive indicazioni prescrittive della flow-chart, permette di assegnare a ciascun paziente il **farmaco più appropriato** capace di produrre i migliori benefici clinici come raccomandato dalle più recenti Linee Guida italiane (Fig. 2) ed internazionali ADA (Fig. 3), al netto di alcune differenze. (1) Ogni prescrizione deve avvenire nel **rispetto della scheda tecnica di ciascun farmaco**.

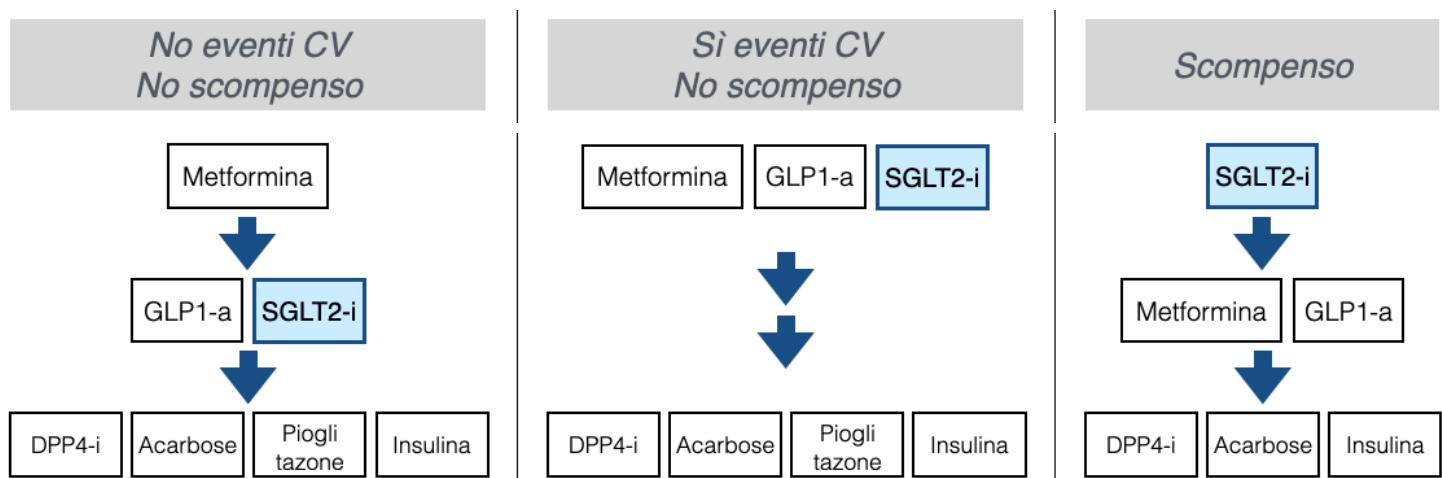


Fig. 2 Algoritmi terapeutici dalle DM2 dalle Linee Guida italiane

TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE DEL DIABETE DI TIPO 2

APPROCCIO GLOBALE

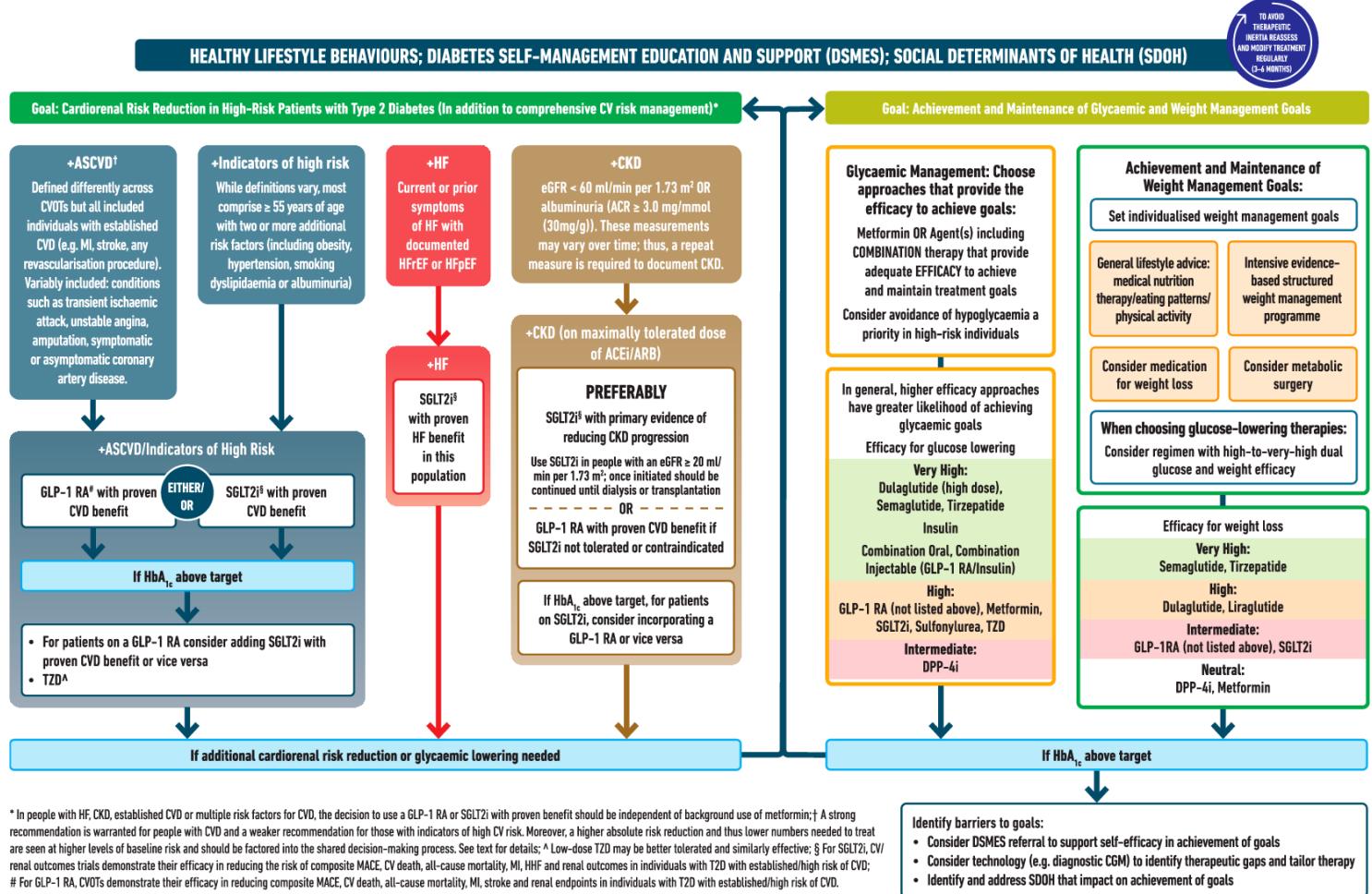


Fig. 3 Standard ADA per la terapia del DM2.

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) - Diabetes Care. Volume 45, Issue 11

Occorre dunque individuare tra i pazienti con DM2 i soggetti che non sono compensati sotto il profilo glicometabolico e/o presentano condizioni di rischio associate, per i quali è appropriato ed etico impostare il trattamento con i farmaci innovativi secondo le indicazioni della Nota 100. Inoltre, la riduzione del rischio "cardiorenale" e della mortalità cardiovascolare associate al trattamento con GLP1ra e SGLT2i, oltre che migliorare la qualità delle cure dei pazienti con DM2 permetterà di contenere la spesa sanitaria e sociale e contribuirà alla sostenibilità del sistema.

All'interno della scheda **Appropriatezza e note AIFA** del **Modulo Governo Clinico** di GPG è presente ora la sezione **Appropriatezza Nota 100**, dedicata all'appropriatezza prescrittiva dei farmaci antidiabetici secondo Nota 100, che aiuta il MMG nella gestione della sua attività, dalla individuazione della popolazione target alla pianificazione e alla verifica degli esiti degli interventi.

GPG e l'Appropriatezza dei farmaci antidiabetici in Nota 100 AIFA

The screenshot shows the GPG web interface with a sidebar on the left containing various clinical and administrative icons. The main content area is titled 'Appropriatezza e Note AIFA' and displays a grid of cards for different clinical topics. The 'Antidiabetici (Nota 100)' card is highlighted with a red box and a red arrow pointing to it. Other cards visible include 'BPCO (Nota 99)', 'AVK e NAO/DOAC (Nota 97)', 'Vitamina D (Nota 96)', 'Statine (Nota 13)', 'IPP e anti-H2 (Nota 1 e 48)', 'Anti-Osteoporotici (Nota 79)', 'ASA - Acido Acetilsalicilico', and 'Appropriatezza diagnostica'.

Considerata l'alta prevalenza di DM2, la complessità nella sua gestione, anche alla luce delle nuove evidenze su rischio “cardiorenale” e mortalità cardiovascolare, e la ghiotta opportunità di crescita professionale che l'istituzione della Nota 100 ha dato al MMG, quest'ultimo potrebbe trovarsi di fronte a compiti relativamente gravosi, tali da far desistere i più dal mettersi in gioco in prima persona. Chi volesse infatti attuare una strategia di intervento sulla popolazione dei pazienti con DM2 deve necessariamente partire dall'individuazione dei soggetti a rischio non compensati, di quelli a rischio cardiovascolare in prevenzione primaria o secondaria, di quelli con MRC o con SC, per non parlare dei pazienti intolleranti o con controindicazione alla metformina e di quelli ancora in terapia con sulfaniluree, farmaci ormai non più raccomandati dalle Linee Guida e relegati al ruolo di ultima spiaggia nel panorama terapeutico; tutte attività ardue da realizzare senza una banca dati completa e senza strumenti informatici idonei.

La sezione **Antidiabetici (Nota 100)** del Modulo **Appropriatezza terapeutica** di **GPG** offre al medico un importante supporto operativo che, partendo dalla analisi clinico-epidemiologica della popolazione in carico affetta da DM2, esegue una stratificazione dei pazienti secondo il livello di compenso metabolico e di rischio e, fornendo risposte ai possibili quesiti del medico, permette di ottimizzare il lavoro con interventi mirati su specifici gruppi di soggetti.

- **Chi e quanti sono i pazienti diabetici candidabili alla terapia con i farmaci in Nota 100 AIFA?**
- **Chi e quanti sono i pazienti in terapia con metformina non a target di glicata eleggibili al trattamento con i farmaci innovativi?**
- **Chi e quanti sono i diabetici ad alto rischio cardiovascolare o con malattia renale cronica o scompenso cardiaco non controllati con la sola metformina?**
- **Come posso individuare i pazienti e come posso attuare gli interventi per migliorare l'appropriatezza terapeutica e la qualità delle cure?**

GPG, dunque, analizza i pazienti con DM2 in carico e li stratifica secondo l'appropriatezza o l'inappropriatezza del trattamento con i farmaci in Nota 100. In tal modo il MMG è nella condizione di identificare facilmente i pazienti non a target e/o con condizioni di rischio per i quali adottare le opportune misure correttive. Nel campo **Info e Risorse**, a destra nella pagina iniziale della sezione **Antidiabetici (Nota 100)**, **GPG** rende disponibile la flow-chart di *Fig. 1* che è possibile ingrandire per una più agevole consultazione e il collegamento ipertestuale al documento SIMG “Guida pratica all’uso farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella nota 100 AIFA (SGLT2-i, GLP1-ra, DPP4-i)”. (5) Il tasto **GPGTutor**, sempre nel campo **Info e Risorse**, permette inoltre, il collegamento diretto alle più recenti e aggiornate Linee Guida, a notizie dal mondo della ricerca scientifica (da newsletter a pubblicazioni su riviste scientifiche), a relazioni congressuali e materiale informativo per il paziente. Tutti i documenti sono direttamente consultabili grazie ai collegamenti presenti; è anche possibile scaricare o stampare i documenti di interesse permettendo dunque l’informazione, la formazione sul campo e l’aggiornamento del medico oltre che l’empowerment del paziente.

Monitoraggio della popolazione di assistiti

Approprietza per farmaci antidiabetici (Nota 100)
Selezione gruppi di pazienti che risultano appropriati o inappropriati circa la prescrizione di farmaci antidiabetici (SGLT2/GLP1/DPP4) nei pazienti con Diabete Mellito di Tipo 2. (GU Serie Generale n.19 del 25-01-2022)

MONITORAGGIO POPOLAZIONE APPROPRIETÀ E MODALITÀ DI TRATTAMENTO

Nota 100 - Monitoraggio Popolazione

Descrizione	Num / Den	Valore	Pazienti
Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 (Prevalenza) Codice indicatore: A-N10004 Temporalità: ever	130 / 1.076	= 12,08%	12,08%
Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 e almeno una registrazione di emoglobina glicata (HbA1c) Codice indicatore: A-N10005 Temporalità: ultimi 6 mesi	25 / 130	= 19,23%	25 (green) 105 (red)
Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 in terapia con metformina Codice indicatore: A-N10006 Temporalità: ultimi 6 mesi	47 / 130	= 36,15%	36,15%
Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 in terapia con metformina e con farmaci antidiabetici in Nota 100 Codice indicatore: A-N10007 Temporalità: ultimi 6 mesi	14 / 47	= 29,79%	14 (green) 33 (red)
Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 e GFR < 30 ml/min non in terapia con metformina Codice indicatore: A-N10008 Temporalità: ultimi 6 mesi	4 / 4	= 100,00%	100,00%
Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 e GFR < 30 ml/min non in terapia con metformina ma trattati con farmaci antidiabetici in Nota 100 Codice indicatore: A-N10009 Temporalità: ultimi 6 mesi	1 / 4	= 25,00%	25,00%

Info e Risorse

Terapia del DM2 con ipoglicemizzanti inclusi nella Nota 100 AIFA

Clicca qui per ingrandire la flow-chart

Riferimenti:

- Guida pratica all’uso farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella Nota 100 AIFA
- Fonte: SIMG, Società Italiana di Medicina Generale
- Pubblicato: 6 Marzo 2022
- Link: <https://www.simg.it/guida-pratica-alluso-farmaci-ipoglicemizzanti-inclusi-nella-nota-100-aifa/>

Avvertenza generale: il presente algoritmo clinico non è da intendersi come un percorso rigido da seguire in tutti i casi. La flow chart mostra

Come precedentemente accennato, **GPG** esegue una ricognizione clinico-epidemiologica sulla totalità dei pazienti con DM2 in carico; i dati rilevati sono riassunti nei sei indicatori della scheda **MONITORAGGIO POPOLAZIONE**.

L’indicatore di processo **A-N10004**

Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 (Prevalenza)
Codice indicatore: **A-N10004**
Temporalità: ever

valuta la prevalenza del DM2 sul totale della popolazione degli assistiti in carico alla data di analisi come si evince dalla consultazione della scheda **Dettaglio Indicatore** visualizzabile con un click del mouse sulla descrizione dello stesso o sul valore percentuale o sul valore nel campo **Pazienti**.

La scheda mostra la stima di prevalenza estrapolata sui propri assistiti (in percentuale) e il numero dei pazienti inclusi al numeratore e denominatore con la descrizione della metodologia utilizzata. Il click sul numero dei pazienti a numeratore apre l'elenco di quelli che hanno in cartella la registrazione del problema DM2; il click sul numero dei pazienti a denominatore visualizza l'anagrafica di tutti gli assistiti in carico (dai 14 anni in su). I codici ICD9CM utilizzati per identificare i pazienti con DM2 sono consultabili nel campo **DIAGNOSI** sotto la voce **Concetti Utilizzati**; il click sul tasto azzurro **Diabete Mellito di Tipo 2** apre l'elenco delle codifiche utilizzate per identificare i pazienti, escludendo quelli con diagnosi solo sospetta; le specifiche sono riportate nello stesso campo **DIAGNOSI**. Tornando alla scheda **MONITORAGGIO POPOLAZIONE**, tutti i dati descritti sono visualizzati nelle colonne centrali; anche in questo caso il click sul numero di numeratore e denominatore apre la lista dei pazienti.

L'indicatore **A-N10004** in definitiva permette di pesare la popolazione con DM2 e valutare quale potrà essere il carico di lavoro e l'impegno da profondere negli interventi successivi; ma i pazienti diabetici eseguono regolarmente i controlli di follow-up? In particolare, eseguono regolarmente i controlli per valutare il compenso metabolico?

L'indicatore di processo **A-N10005**

Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 e almeno una registrazione di emoglobina glicata (HbA1c)
Codice indicatore: A-N10005
Temporaliità: ultimi 6 mesi

misura la percentuale e identifica i pazienti che hanno eseguito almeno un controllo della glicata negli ultimi sei mesi. Si tratta di un dato clinico importante che va periodicamente verificato, almeno ogni sei mesi come da Linee Guida. Qualora l'obiettivo terapeutico del paziente non fosse raggiunto quel paziente potrebbe essere eleggibile al trattamento con i farmaci in Nota 100. La scheda **Dettaglio Indicatore** riporta a numeratore i pazienti diabetici tipo 2 "non critici", che hanno la registrazione di almeno una glicata negli ultimi sei mesi: registrazione con risultato e non solo richiesta come si può leggere nel campo **Concetti Utilizzati** alla voce **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**. Questi sono pazienti, almeno in apparenza, senza criticità gestionale, ma tra di essi potrebbero esservi soggetti con glicata non a target e pertanto andrebbe comunque eseguita una revisione. Il denominatore è costituito dai pazienti con diagnosi di DM2, ma la criticità gestionale è rappresentata dai pazienti che non hanno la registrazione di glicata negli ultimi sei mesi! Il loro numero è visualizzato in rosso accanto alla voce **Pazienti con criticità**; l'icona i visualizza un fumetto con la relativa specifica. Il click sul numero dei pazienti con criticità visualizza ovviamente la lista di quelli che non hanno eseguito un corretto follow-up: tra questi potrebbero esserci soggetti scompensati misconosciuti, a rischio cardiovascolare o con MRC o SC. La lista, come ben noto, contiene numerosi tasti funzione che permettono di pianificare le eventuali azioni correttive: **Avvisi** da inserire in cartella o invio **e-mail** al paziente per interventi di opportunità, inserimento in **Registri, Stampa** la lista o **Salva** su PC per interventi di iniziativa in collaborazione con gli altri colleghi o con il personale di studio, secondo l'organizzazione della struttura in cui ci si trova a lavorare. Nell'elenco, che è un classico foglio di lavoro Excel®, è possibile modificare l'ordinamento, ad es. per età, in modo da concentrare l'attenzione prioritariamente su gruppi omogenei di pazienti nella medesima fascia di età. L'intervento correttivo, con la valutazione della glicata, permetterà di identificare i pazienti non controllati che dovrebbero essere rivalutati sotto il profilo degli stili di vita e di quello terapeutico e, come da indicazioni della Nota 100, potrebbero essere eleggibili al trattamento con i farmaci innovativi.

Nella scheda **MONITORAGGIO POPOLAZIONE** il numero dei pazienti con criticità è riportato sull'istogramma con sfondo rosso nel campo **Pazienti**. Sull'istogramma verde i pazienti senza criticità. In questo caso il click sugli istogrammi apre la lista dei pazienti.

L'indicatore **A-N10006**

Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 in terapia con metformina

Codice indicatore: A-N10006

Temporalità: ultimi 6 mesi

identifica quanti e chi sono i diabetici di tipo2 in trattamento con metformina, che, ricordiamo, è farmaco di prima scelta nella terapia del DM2 a meno di controindicazioni/intolleranze; in altre parole, misura la prevalenza d'uso di metformina, da sola o in associazione con altri antidiabetici orali (ADO) con esclusione di quelli associati a farmaci in Nota 100, come descritto nel campo **TERAPIE** della scheda **Dettaglio**, tra i **Concetti Utilizzati**. I pazienti estratti sono quelli che hanno almeno una prescrizione di metformina negli ultimi sei mesi e la lista dei pazienti è ottenibile, come già descritto in precedenza, con un semplice click sul numero del denominatore (di colore verde nella scheda Dettaglio Indicatore). Anche tra i pazienti in trattamento potrebbero esservi soggetti non compensati, che non raggiungono l'obiettivo terapeutico della glicata; la revisione dei pazienti in lista potrebbe pertanto portare alla identificazione di qualche diabetico eleggibile al trattamento con i farmaci in Nota 100.

L'indicatore successivo **A-N10007**

Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 in terapia con metformina e con farmaci antidiabetici in Nota 100

Codice indicatore: A-N10007

Temporalità: ultimi 6 mesi

identifica invece i diabetici in terapia con Metformina che assumono anche i farmaci Nota 100 AIFA (almeno una prescrizione negli ultimi sei mesi). Come si può facilmente rilevare nella scheda **Dettaglio Indicatore**, nel campo **Concetti Utilizzati** per le **TERAPIE**, sono evidenziati gli ATC nonché gli specifici AIC, di tutti i farmaci inclusi nella Nota 100, comprese le loro associazioni. Il numeratore, in verde, è composto dai pazienti trattati con metformina in associazione a tali terapie, mentre il denominatore identifica tutti i pazienti diabetici in terapia con metformina. Ciò che deve innalzare il livello dell'attenzione sono le criticità gestionali, i pazienti evidenziati in rosso, in terapia con metformina da sola o in associazione con altri ADO, ma non con i farmaci in Nota 100; tra questi soggetti ovviamente potrebbero celarsi soggetti con insufficiente controllo metabolico, suscettibili di intervento con i farmaci innovativi. Il numero dei pazienti critici, in campo rosso nell'istogramma della scheda **Monitoraggio Popolazione**, è minore rispetto al numero dei pazienti in metformina e permette di valutare meglio il peso dell'intervento correttivo; sarà più semplice selezionare i pazienti sui quali intervenire con precisione sempre dopo adeguata revisione della cartella clinica.

Tra i pazienti da rivalutare infatti potrebbero celarsi sia soggetti non compensati sia, ancor peggio, soggetti ad alto rischio cardiovascolare o con MRC o con SC che, come da raccomandazioni delle Linee Guida, dovrebbero essere trattati con i farmaci in Nota 100!!

Come già descritto in precedenza, taluni pazienti con DM2 potrebbero avere controindicazione o intolleranza all'uso della metformina che, pertanto, non potrebbe essere utilizzata. La principale se non unica controindicazione della metformina è rappresentata dalla MRC a causa dell'elevato rischio di acidosi metabolica; la metformina va utilizzata infatti a dosaggio ridotto se GFR < 60 ml/min e sospesa se GFR < 30 ml/min.

L'indicatore **A-N10008**

Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 e GFR < 30

ml/min non in terapia con metformina

Codice indicatore: A-N10008

Temporalità: ultimi 6 mesi

rileva il numero dei pazienti con GFR < 30 ml/min, stimato con formula CKD-EPI, e identifica i pazienti che **NON sono** in terapia con metformina. L'indicatore in altri termini valuta la prevalenza dei pazienti diabetici con controindicazione al trattamento con metformina (GFR <30 ml/min).

L'ultimo indicatore **A-N10009**

Pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 e GFR < 30 ml/min non in terapia con metformina ma trattati con farmaci antidiabetici in Nota 100

Codice indicatore: A-N10009

Temporalità: ultimi 6 mesi

identifica invece i pazienti appropriatamente non trattati con metformina e che sono in terapia con i farmaci della nota 100; i pazienti con criticità sono quelli che non assumono metformina e **NON sono** in terapia con i farmaci innovativi; probabilmente sono trattati con altri antidiabetici orali, come acarbose o sulfaniluree, controindicati nella MRC; potrebbero non essere compensati. Si tratta dunque di criticità gestionali di una certa rilevanza per le quali occorre adottare opportuni provvedimenti correttivi.

GPG permette dunque di individuare facilmente numerose criticità gestionali: per i pazienti potenzialmente candidabili al trattamento con i farmaci della Nota 100, identificati come criticità dagli indicatori A-N10007 e A-N10009, occorrerà eseguire una revisione della cartella clinica e successivamente organizzare interventi opportunistici o di iniziativa mediante richiamo attivo. Sarà possibile semplificare l'intervento e ottimizzare il lavoro con il supporto delle liste dei pazienti in modo da articolare il processo sulla base della realtà operativa del medico (singolo, con collaboratore, in rete/gruppo o case della salute).

Tenendo conto delle raccomandazioni delle più recenti Linee Guida italiane e internazionali e delle indicazioni d'uso per gli incretinomimetici e le gliflozine contenute nella Nota 100, la scheda **APPROPRIATEZZA E MODALITÀ DI TRATTAMENTO** permette di valutare l'appropriatezza o meno della terapia in atto nei pazienti con DM2 e di individuare sia le criticità gestionali sia le aree di incertezza terapeutica, tutte situazioni di inappropriatezza che richiedono interventi correttivi. La scheda, infatti, non solo analizza il trattamento in atto in ciascun paziente, ma lo correla anche con il profilo di rischio sia cardiovascolare sia renale, verificando l'appropriatezza d'uso dei farmaci nelle specifiche condizioni, e stratifica i pazienti con DM2 in tre gruppi principali in base alla presenza o meno delle condizioni di rischio riportate nella flow-chart di *Fig. 1*: alto rischio cardiovascolare in prevenzione primaria o secondaria, presenza di MRC o di SC, assenza delle precedenti condizioni di rischio. Per ciascuno dei tre gruppi, come già descritto, ci sono "indicazioni preferenziali" per l'uso di specifiche classi di farmaci. Lo sfioramento della  nel campo titolo delle varie colonne visualizza un fumetto che fornisce chiarimenti su significato dei dati visualizzati.

L'indicatore **A-N10001**

GRUPPO 1: Pazienti con Diabete Mellito di Tipo 2 in terapia con metformina (i) con presenza di danno renale e/o scompenso cardiaco
Codice indicatore: A-N10001

valuta il gruppo dei pazienti in trattamento con metformina che presentano anche danno renale e/o SC. In questi pazienti, se non raggiungono il target di glicata prefissato, i farmaci di prima scelta da aggiungere alla metformina (se non controindicata) sono gli SGLT2i (vedi fumetto  nella colonna 1° scelta). I GLP1ra sono farmaci di seconda scelta; i DPP4i sono la terza scelta, se controindicazioni o intolleranza alle altre due classi. L'indicatore **A-N10001** visualizza innanzitutto il numero totale dei pazienti con danno renale o SC: le colonne successive stratificano i pazienti sulla base del trattamento farmacologico in atto e del compenso metabolico; i campi di colore verde visualizzano il numero dei pazienti in trattamento appropriato e compensati. Il numero dei pazienti in trattamento con acarbose, pioglitazone e insulina, tutti farmaci fuori Nota 100 e raggruppati nella colonna quarta scelta, appare su campo di colore grigio; potrebbero essere pazienti con controindicazioni o intolleranze agli altri farmaci, ma anche pazienti eleggibili alla terapia con i farmaci in Nota 100, dunque da rivalutare. La colonna con numero in campo rosso identifica i pazienti con criticità: sono quei pazienti che pur in trattamento con metformina non raggiungono l'obiettivo di cura. Si tratta dei pazienti eleggibili al trattamento con SGLT2i o GLP1ra per i quali è necessario intervenire prioritariamente. La penultima colonna, sempre con numero in campo verde, mostra il numero dei pazienti in trattamento con sola metformina compensati (con ultimo valore di emoglobina glicata a target), definiti Non trattati (Non critici). L'ultima colonna riporta su fondo grigio il numero dei pazienti con DM2 compensati che sono ancora in terapia con metformina e sulfaniuree; quest'ultima classe di farmaci, come da raccomandazioni delle Linee Guida, andrebbe utilizzata come ultima scelta e pertanto i pazienti che appartengono a questo sottogruppo necessitano di una revisione della terapia. Il click del mouse sul numero dei pazienti individuati in ciascuna colonna ne visualizza la lista.

Analogamente al precedente, l'indicatore **A-N10002**

GRUPPO 2: Pazienti con Diabete Mellito di Tipo 2 in terapia con metformina (i) con presenza di malattia cardiovascolare di tipo aterosclerotico o di un rischio cardiovascolare elevato
Codice indicatore: A-N10002

identifica il gruppo di pazienti con DM2 ad elevato rischio cardiovascolare, in prevenzione secondaria o primaria, in trattamento con metformina. In questi pazienti i farmaci di prima scelta, in aggiunta alla metformina sono i GLP1-ra o gli SGLT2i. I DPP4i sono farmaci di seconda scelta, mentre gli altri farmaci non in Nota 100 (campo grigio) possono essere utilizzati in presenza di intolleranza o controindicazioni. In campo rosso i pazienti ad alto rischio cardiovascolare in terapia con metformina con ultima emoglobina glicata non a target eleggibili al trattamento con i farmaci della Nota 100. Si tratta ancora di rilevanti criticità gestionali: questi pazienti non ricevono infatti il beneficio aggiuntivo sulla riduzione del rischio di eventi ottenibile con i farmaci innovativi!! Anche tra i pazienti del Gruppo 2 ci sono pazienti compensati in terapia con metformina che appaiono nella colonna Non trattati (non critici) mentre nell'ultima colonna il numero dei pazienti con DM2 compensati, ma ad alto rischio cardiovascolare in terapia con metformina e sulfaniuree. Oltre a quanto detto in precedenza, le sulfaniuree aumentano il rischio di ipoglicemia e aumentano il rischio di eventi cardiovascolari per condizionamento ischemico specie se soggetti con pregressi eventi e dunque anche questi pazienti vanno sottoposti a revisione della terapia.

L'indicatore **A-N10003**

GRUPPO 3: Pazienti con Diabete Mellito di Tipo 2 in terapia con metformina (i) non presenti nelle altre due categorie

Codice indicatore: A-N10003

infine estrae tutti gli altri pazienti diabetici in trattamento con metformina, molto pochi in verità, che non hanno danno renale o scompenso cardiaco o non presentano un elevato rischio cardiovascolare così come non risultano in prevenzione cardiovascolare secondaria. In questo gruppo di pazienti, se emoglobina glicata non a target, è possibile utilizzare indifferentemente una delle tre classi di farmaci; la scelta del secondo farmaco deve tenere conto di vari parametri, tra cui età, durata di malattia, comorbilità etc. come da indicazioni delle linee guida e della Nota 100 riassunte nella flow-chart di *Fig. 1*. I pazienti con criticità, in campo rosso, sono ancora una volta i pazienti in terapia con metformina con ultima registrazione di glicata non a target. I pazienti da rivalutare sono quelli che appaiono nelle colonne con fondo grigio o perché potrebbero essere portatori di condizioni di rischio misconosciute o perché in terapia con sulfaniluree.

L'intervento correttivo per migliorare l'appropriatezza terapeutica nel DM2 può essere dunque avviato considerando prioritariamente le criticità gestionali individuate nei tre gruppi di pazienti ed evidenziate in campo rosso. Tutte le liste dei pazienti, visualizzate con un click sul numero dei totali o dei singoli sottogruppi, consentono di valutare quanti e chi sono i pazienti estratti e, dopo revisione delle cartelle cliniche, decidere caso per caso come e quali provvedimenti correttivi adottare. Le liste ottenute sono estremamente dinamiche e interattive: oltre ai ben noti tasti per inserire avvisi in cartella o inviare una e-mail ai pazienti o inserire questi ultimi in un registro di patologia in cartella o ancora visualizzare la cartella di un paziente selezionato, o modificare l'ordinamento come con un normale foglio di lavoro e poi stampare o salvare le liste che fungeranno da supporto per gli interventi, è possibile anche eseguire selezioni particolari di pazienti utilizzando i menu a tendina visualizzati in alto sotto il campo del titolo.

Il menu **Variabili demografiche** contiene diverse variabili che se attivate permettono di selezionare ad es. pazienti con lo stesso cognome e/o stesso nome, solo donne o solo maschi in una specifica classe di età. Allo stesso modo, il menu **Variabili Cliniche** consente di visualizzare gruppi di pazienti selezionati in base alla patologia associata al DM2 oppure sulla base del valore del risultato degli accertamenti eseguiti. Il menu **Terapie** infine permette di selezionare gruppi di pazienti sulla base dei trattamenti in atto facilitando così, ad es. la ricerca dei pazienti che assumono ancora sulfaniluree. Ovviamente ogni lista secondaria ottenuta con la selezioni delle suddette variabili può essere stampata o esportata. Non c'è limite alla fantasia; le combinazioni possibili tra le variabili disponibili sono infinite!!

Ottenuta la lista di pazienti desiderata si potrà procedere con interventi diversificati secondo l'organizzazione della struttura nella quale si lavora; si potranno adottare interventi di opportunità o attività di iniziativa e verificare periodicamente l'andamento degli indicatori per valutare l'esito degli interventi correttivi che dovrebbero innanzitutto mirare, come già detto, a minimizzare le criticità in aree rosse.

È ormai tempo che il MMG torni a riappropriarsi a pieno titolo della gestione del diabete di tipo due e in particolare della terapia; occorre ovviamente acquisire e migliorare conoscenze e competenze mediante percorsi formativi/informativi e avviare infine un processo di miglioramento dell'appropriatezza terapeutica che deve necessariamente partire dalla analisi della popolazione dei diabetici di tipo 2 in carico e GPG oltre che valutare la qualità delle cure erogate permette di agire a 360 gradi nel DM2, dalla prevenzione, alla diagnosi, alla gestione del follow-up, all'appropriatezza prescrittiva e al rispetto della Nota 100 AIFA. GPG suggerisce, ma è sempre il medico, sulla base delle proprie capacità, conoscenze e competenze a decidere quale intervento adottare, secondo scienza e coscienza.