

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

Valenza clinica delle norme ISO per i device per l'autocontrollo glicemico

Tutti i grandi trial sul diabete confermano l'importanza di uno stretto controllo glicemico per contrastare le complicanze legate alla malattia. Uno strumento chiave per ottenere e mantenere un ideale controllo glicemico è l'automonitoraggio della glicemia (Fig. 1). "Automonitoraggio", che deve quindi essere finalizzato a un efficace "autocontrollo" della glicemia. Bisogna quindi precisare che il termine "automonitorag-

gio" si riferisce alla misurazione delle glicemie capillari mediante l'utilizzo di un glucometro, mentre il termine "autocontrollo" si riferisce, invece, all'interpretazione dei risultati e ai conseguenti interventi terapeutici, volti a migliorare il controllo glicemico. Misurare solo la glicemia quindi non è sufficiente, bisogna essere in grado di interpretare correttamente i risultati ottenuti per prendere le decisioni terapeutiche più cor-

rette (Fig. 2): è pertanto indispensabile che tali risultati siano affidabili. Nel corso dell'ultimo decennio, tutte le aziende farmaceutiche impegnate nel settore, hanno immesso sul mercato degli strumenti sempre più accurati e precisi. Per accuratezza s'intende la concordanza tra la glicemia capillare e quella determinata in laboratorio, mentre per precisione si intende la ripetibilità del dato.

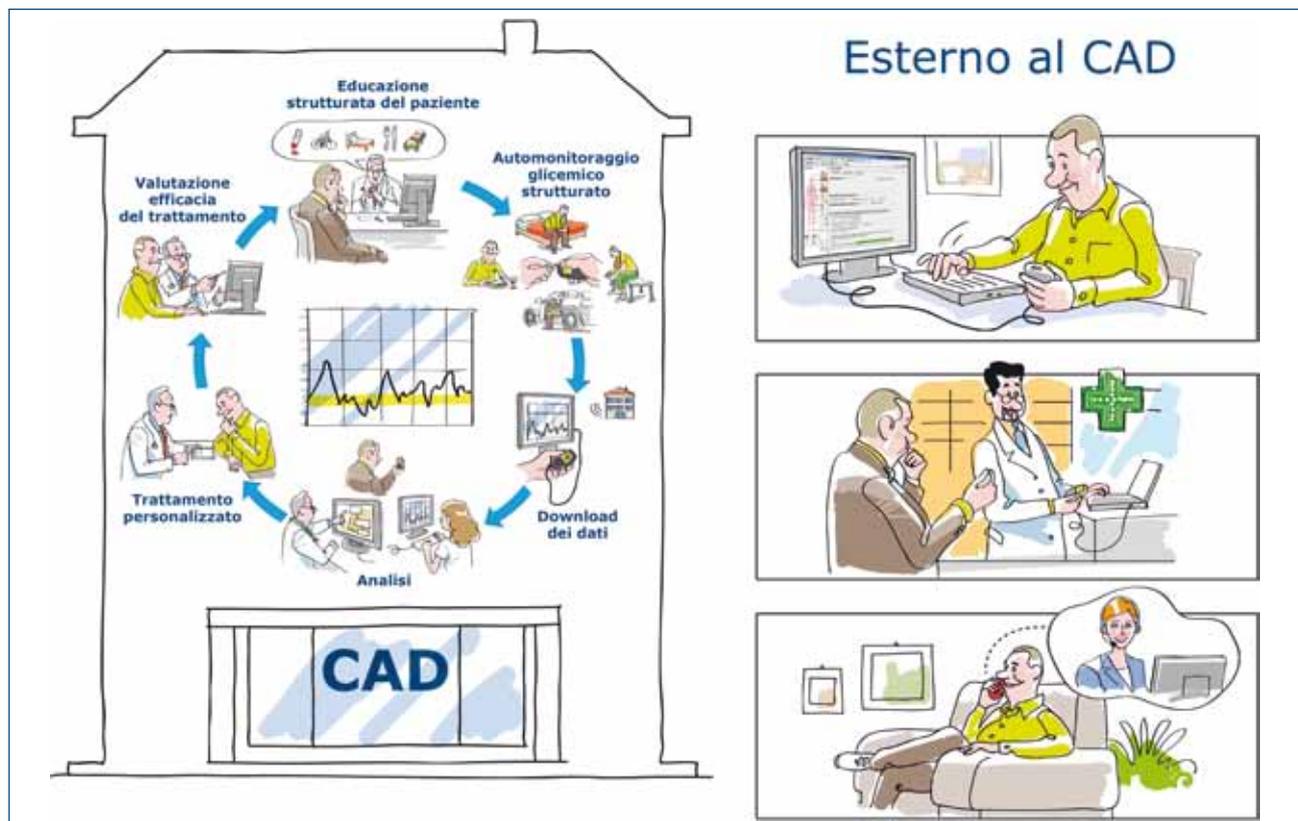


Figura 1. Automonitoraggio: strumento chiave per il controllo glicemico.

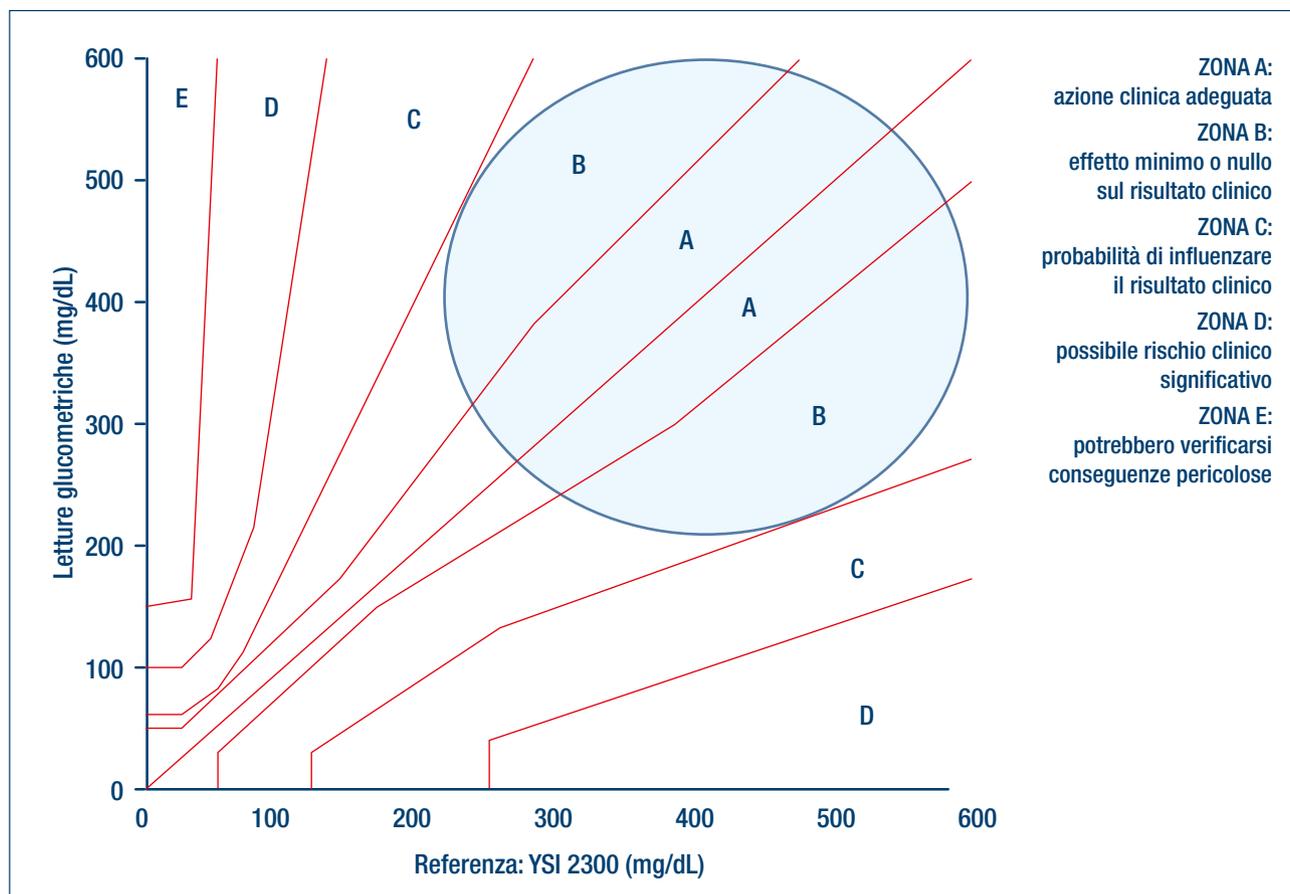


Figura 2.

Griglia di errore di Parker (CEG) (da Pfützner et al., 2013, mod.).

Nuove regole nel mercato europeo (UNI-EN ISO 15197:2013) permetteranno d'ora in poi di avere strumenti per l'automonitoraggio glicemico più affidabili, in termini di accuratezza e precisione, e quindi più sicuri per il paziente.

Al contrario degli USA, dove i dispositivi medici sono verificati dall'ente regolatorio dei farmaci [FDA (*Food and Drug Administration*), equivalente dell'EMA (*European Medicines Agency*)], in Europa è sufficiente disporre della marcatura CE, conseguita in uno degli stati membri, per poter commercializzare nuovi sistemi per l'automonitoraggio glicemico. La marcatura CE, tuttavia, non rappresenta una conferma indipendente della qualità del dispositivo commercializzato, che invece è garantita dalla norma ISO 15197.

La normativa UNI-EN ISO 15197 del 2013 è diventata molto più restrittiva rispetto alla precedente del 2003: include infatti parametri di valutazione nuovi e più stringenti

che certificano precisione, accuratezza e affidabilità dei sistemi di monitoraggio della glicemia e, soprattutto, include un approccio sempre più centrato sul paziente, valutando le prestazioni dei device anche mediante l'utilizzatore comune in modo da rispecchiare il più possibile la realtà quotidiana di utilizzo.

La nuova normativa stabilisce infatti che il 95% dei risultati deve cadere nell'intervallo di riferimento ± 15 mg/dl per glicemia < 100 mg/dl (e non più < 75 mg/dl) e $\pm 15\%$ (e non più $\pm 20\%$) per glicemia ≥ 100 mg/dl (e non più ≥ 75 mg/dl). Inoltre, il 99% dei singoli valori di glucosio misurati deve essere compreso entro le zone A e B della griglia di errore (Fig. 2). Secondo la nuova normativa, i sistemi di monitoraggio della glicemia devono soddisfare entrambi questi criteri minimi per un'accuratezza accettabile. Nella normativa ISO del 2003, invece, che prevedeva criteri di accuratezza meno stringenti, le glicemie fuori

intervallo di riferimento potevano ricadere in zone della griglia di errore considerate a potenziale rischio terapeutico.

Questo miglioramento è stato accolto in modo molto favorevole sia dai clinici sia dai pazienti: finora, infatti, vigeva una tolleranza molto ampia, con potenziali problemi di sicurezza.

Nella nuova normativa, inoltre, è cambiato anche il numero minimo di valutazioni da effettuare: secondo i nuovi requisiti devono essere effettuate misurazioni duplicate da 3 lotti di reagenti su 100 soggetti diversi (per un totale di 600 misurazioni), rispetto alle 200 misurazioni minime previste dalla norma precedente. Vengono inoltre forniti i livelli di accettabilità per dichiarare l'esclusione delle possibili interferenze (± 10 mg/dl e $\pm 10\%$ rispetto al campione di controllo) a livelli definiti in apposite linee guida (*Clinical Chemistry EP7-A2 Guideline*).

Quando si parla di automonitoraggio è infatti necessario considerare tutti quei fatto-

ri che possono interferire sull'accuratezza del dato glicemico. Questi fattori possono dipendere dal sistema (strisce reattive, strumento), dall'utilizzatore (manualità), da interferenti endogeni ed esogeni, oppure dalle condizioni ambientali. Gli interferenti endogeni sono ad esempio l'ematokrito, la bilirubina, l'acido urico, l'urea, la creatinina, il colesterolo e i trigliceridi. I valori di ematokrito possono inficiare sensibilmente l'accuratezza delle misurazioni; l'aumento del numero degli eritrociti impedisce meccanicamente la diffusione del plasma attraverso lo strato reagente, bloccando i pori nella membrana o diminuendo il volume plasmatico disponibile per la diffusione. Come conseguenza, elevati valori di ematokrito determinano una sottostima della glicemia; al contrario, valori bassi possono generare una sovrastima. Gli interferenti esogeni sono ad esempio il maltosio, l'icodextrina, il galattosio, lo xilosio, il paracetamolo, l'acido ascorbico, l'ossigenoterapia. Gli interferenti ambientali comprendono invece l'altitudine, la temperatura, l'umidità ambientale. I sistemi moderni di misurazione della glicemia utilizzano un principio prevalentemente di tipo elettrochimico e tra questi i più innovativi sono quelli che utilizzano la tecnologia a elettrochimica dinamica, che consente di correggere eventuali fattori interferenti grazie a un algoritmo sofisticato.

Con l'adozione delle nuove norme ci si propone così di migliorare una situazione già messa in evidenza da uno studio comparso in letteratura alla fine del 2012. Una valutazione dell'accuratezza di 43 sistemi di automonitoraggio della glicemia aveva evidenziato come 7 dispositivi sui 34 esaminati non soddisfacessero i requisiti minimi di accuratezza secondo i nuovi criteri ISO. Un altro studio condotto l'anno successivo, ha verificato che su 7 dispositivi di comune impiego per la lettura del prelievo ematico, solo uno soddisfaceva i nuovi requisiti ISO. Da rilevare, infine, come una recente review della letteratura sottolinea che le stesse pubblicazioni concernenti la valutazione dell'accuratezza dei sistemi per l'automonitoraggio della glicemia dovrebbero essere valutate sotto il profilo della qualità metodologica prima di trarne indicazioni pratiche. Si deve tener conto anche che gli strumenti non codificati correttamente

possono determinare un errore mediano del 43%. Due studi differenti sono concordi sull'incidenza del problema: circa un soggetto su sei non codifica correttamente lo strumento o dimentica di codificarlo, con risultati inadeguati.

Oltre all'accuratezza e alla precisione, che sono due caratteristiche insostituibili, i nuovi glucometri presentano una serie d'innovazioni tecnologiche tra cui:

- sono maneggevoli, di piccole dimensioni, con display colorato e allarmi acustici;
- utilizzano la tecnologia autocoding (non richiedono più la codifica);
- consentono di ottenere la media glicemica di tutti i valori registrati (3, 7, 14, 90 giorni);
- aspirazione capillare del sangue (riduzione dell'errore di campionamento);
- porta di inserimento striscia retroilluminata (esecuzione del test in scarse condizioni di luce);
- campione di sangue e tempo di esecuzione del test ridotti;
- prelievo effettuabile da siti alternativi (palmo della mano o avambraccio);
- messaggi di errore;
- aggiunta di note ai profili glicemici (maltosio, malessere, stress, sport, ecc.);
- impostazione della funzione di avviso (si può impostare l'orario per la rilevazione successiva);
- trasmissione dati al PC e invio dei report per posta elettronica (telemedicina);
- connettività con gli smartphone;
- inserimento di informazioni relative ai carboidrati e alle unità d'insulina;
- elevato numero di memorizzazioni dati (fino a 2000);
- riduzione delle interferenze da sostanze endogene ed esogene;
- plasma calibrazione (si ottiene l'equivalente plasmatico).

Forniscono, inoltre, prestazioni accessorie che sono molto utili sia per i sanitari sia per i pazienti stessi. Tra queste si possono annoverare:

- funzione di allarme d'iperglicemia/ipoglicemia;
- accesso rapido a funzioni statistiche (come media e deviazione standard degli ultimi giorni o mesi);
- classificazione in base al pasto;
- stima dell'emoglobina glicata;

- frecce di tendenza per la verifica del compenso glicemico.

Le nuove norme ISO sono state recepite in Italia nel giugno 2013 e sono quindi già in vigore: tutti i sistemi immessi sul mercato dopo questa data devono quindi dimostrare di possedere i requisiti richiesti per poter essere commercializzati. Per i sistemi già presenti sul mercato, invece, è stato definito un periodo di transizione al fine di potersi adeguare alla nuova normativa, che si concluderà a novembre 2016. È quindi essenziale che tutti gli operatori sanitari siano preparati fin d'ora sulla nuova normativa, poiché potrebbe essere necessario la sostituzione degli strumenti che non verranno certificati ISO:2013.

L'aspetto della qualità dei dispositivi ricopre oggi una rilevanza particolare; di recente l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) ha chiesto di mettere in atto le seguenti azioni essenziali: in primo luogo, poiché le procedure per ottenere la marcatura CE e il ruolo degli organismi notificanti hanno dimostrato di essere inefficaci, i dispositivi medici nella cura del diabete dovrebbero essere valutati da istituti di ricerca indipendenti. Il livello di questa valutazione dovrebbero essere le rispettive norme ISO 15197:2013. Non solo tali dispositivi devono essere valutati in laboratorio, ma anche, e soprattutto, devono essere valutate nelle situazioni reali. In ultimo, una continua sorveglianza post-marketing di campioni casuali dovrebbe essere un importante requisito.

Conclusioni

L'autocontrollo glicemico consente un miglioramento del controllo metabolico quando il paziente è correttamente inserito in un contesto educativo strutturato, che permetta al paziente stesso di utilizzare le informazioni ottenute per la modifica della terapia, della dieta o dello stile di vita. Nell'era della "personalizzazione della terapia", non si può prescindere dal dato dell'autocontrollo per mettere in atto la terapia "sartoriale" oggi richiesta. Esso rappresenta quindi un vero e proprio strumento terapeutico, da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità, preceduto da un'educazione terapeutica strutturata ed efficace da parte di un team sanitario qualificato.

È evidente, però, che tutto questo sforzo o la stessa utilità dell'automonitoraggio sono vanificati se il dato ottenuto dallo strumento non è affidabile. Il periodo di transizione per l'applicazione delle nuove norme ISO si concluderà a novembre 2016; dopo di che tutti i dispositivi per l'automonitoraggio della glicemia dovranno obbligatoriamente essere conformi ai requisiti previsti dalla normativa ISO 15197:2013.

Sembra banale, ma è più che mai necessario, "misurare bene" per "trattare bene".

Bibliografia di riferimento

- Boulton AJM, Del Prato S. *Regulation of medical devices used in diabetology in Europe: time for reform?* Diabetologia 2012;55:2295-7.
- Breton MD, Kovatchev BP. *Impact of blood glucose self-monitoring errors on glucose variability, risk for hypoglycemia, and average glucose control in type 1 diabetes: an in silico study.* J Diabetes Sci Technol 2010;4:562-70.
- Ceriello A, Gallo M, Candido R, et al. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach.* Pharmgenomics Pers Med 2014;7:129-36.
- Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. *Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach.* Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.
- Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, et al. *System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197.* J Diabetes Sci Technol 2012;6:1060-75.
- Freckmann G, Baumstark A, Schmid C, et al. *Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for selftesting: system accuracy and measurement reproducibility.* Diabetes Technol Ther 2014;16:113-22.
- International Standard ISO 15197:2013. *In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.* ISO, Ginevra 2013.
- Jansen RT, Slingerland RJ. *SKML-Quality Mark for point-of-care test (POCT) glucose meters and glucose meters for home-use.* Clin Chem Lab Med 2010;48:1021-7.
- Pfützner A, Mitri M, Musholt PB, et al. *Clinical assessment of the accuracy of blood glucose measurement devices.* Curr Med Res Opin 2012;28:525-31.
- Pfützner A, Klonoff DC, Pardo S, et al. *Technical aspects of the Parkes error grid.* J Diabetes Sci Technol 2013;7:1275-81
- Wilcox M. *Assuring the quality of diagnostic tests.* BMJ 2013;346:f836.