

L'impatto delle Nuove Norme UNI-EN ISO 15197:2013 sulla qualità dell'automonitoraggio e, quindi, sulla cura del diabete

Il diabete è ormai un'emergenza globale. L'unica arma possibile per contrastarlo efficacemente rimane la prevenzione però, quando la malattia insorge, è molto importante che si prevenano le complicanze della stessa. Tali complicanze, come noto, riguardano in sostanza tutti gli organi e gli esiti possono essere molto invalidanti, se non fatali.

Ormai tutti gli studi dimostrano che un ottimale controllo della glicemia, soprattutto se fatto in modo intensivo dall'inizio della malattia, è in grado di ridurre considerevolmente la comparsa delle complicanze. La necessità di un intervento precoce è emersa in modo drammatico dagli ultimi report dello studio EDIC, studio che ancora oggi, a distanza di oltre trent'anni, valuta gli effetti del controllo glicemico in una popolazione di persone con diabete tipo 1. Ebbene, questo studio dimostra che anche a distanza di trent'anni, coloro che da subito hanno ricevuto un controllo ottimale della glicemia dimostrano una ridotta incidenza di tutte le complicanze, paragonati a chi aveva invece ricevuto un trattamento tradizionale, e quindi meno intensivo, all'inizio della patologia. Tali dati nel diabete tipo 1 possono tranquillamente trasferirsi al diabete tipo 2, dove esistono già evidenze di tal tipo, anche se meno estese nel tempo.

È quindi fondamentale che si ottenga un controllo glicemico ottimale. Tale ottimizzazione del controllo glicemico, per essere effettivamente efficace, dovrebbe essere ottenuto al più presto nel corso della malattia, per prevenire la comparsa della cosiddetta "Memoria Metabolica" o "Legacy Effect". Sembra però che questo possa non essere sufficiente, in quanto dati recenti suggeriscono che anche qualsiasi aumento acuto della glicemia o semplicemente una sua esagerata fluttuazione possano avere un impatto sullo sviluppo/progressione delle complicanze diabetiche, particolarmente di quelle cardiovascolari. Infine, è stato di recente suggerito che anche l'ipoglicemia può avere un simile impatto deleterio sulle complicanze (Fig. 1) e che se si determina una situazione di iperglicemia dopo ipoglicemia, questa è ancora più deleteria per il sistema cardiovascolare. Da quanto fin qui descritto, ne emerge che la terapia odierna del diabete deve tendere non solo a ottimizzare il controllo della glicemia, ma che questo deve essere ottenuto al più presto possibile, evitando sia le fluttuazioni della glicemia stessa che l'ipoglicemia.

Per vincere questa difficile sfida terapeutica è evidente la necessità di misurare ripetutamente la glicemia per adattare al meglio la terapia. Questo concetto è stato di recente confermato da vari studi, che hanno evidenziato il ruolo fondamentale dell'"automonitoraggio strutturato" nella gestione della malattia diabetica. Da queste osservazioni scaturisce anche una successiva chiara evidenza: se il valore della glicemia che si misura ha

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona, Spagna

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

un così importante impatto nella scelta terapeutica è essenziale che esso sia preciso e, quindi, affidabile.

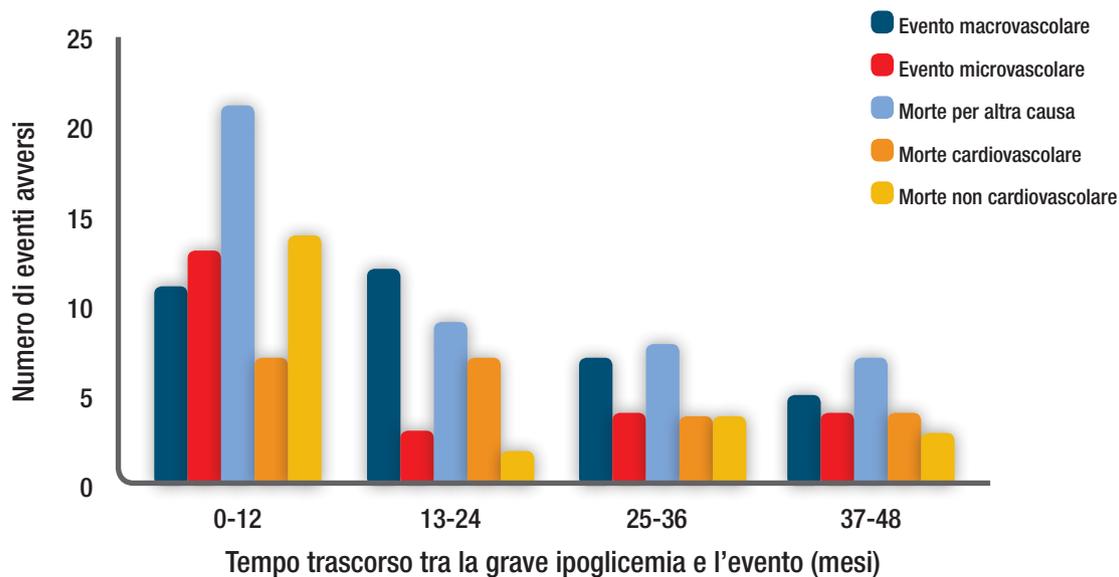
Il problema dell'affidabilità del dato glicemico che si ottiene con i vari dispositivi per l'automonitoraggio è ben noto a chi è quotidianamente coinvolto nella gestione delle persone con diabete. In Italia, in particolare, vi sono stati episodi che hanno evidenziato come l'utilizzo di un dispositivo non affidabile determini errori di valutazione del livello di glicemia che impattano in modo molto pericoloso sulla salute delle persone con diabete, esponendole a gravi rischi.

Nuove regole del 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 [Food and Drug Administration (FDA), equivalente dell'European Medicines Agency (EMA)], in Europa è sufficiente avere la marcatura CE, conseguita in uno degli stati membri, per poter commercializzare nuovi sistemi per l'automonitoraggio glicemico. La marcatura CE è ottenuta dimostrando la conformità del prodotto ai requisiti essenziali della direttiva di riferimento: per arrivare a dimostrare che il glucometro

ha prestazioni tali da essere conforme a quanto richiesto dalla direttiva, viene testato rispetto alla norma EN ISO 15197. La versione 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 degli strumenti 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 favore-

Esiti avversi tra i pazienti con diabete di tipo 2 con esperienza di grave ipoglicemia



Campione totale di pazienti, n = 11,140; pazienti con grave ipoglicemia, n=231
Zoungas. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8, per l'ADVANCE Collaborative Group.

Figura 1.

Dallo studio ADVANCE emerge chiaramente che l'ipoglicemia predice un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari.

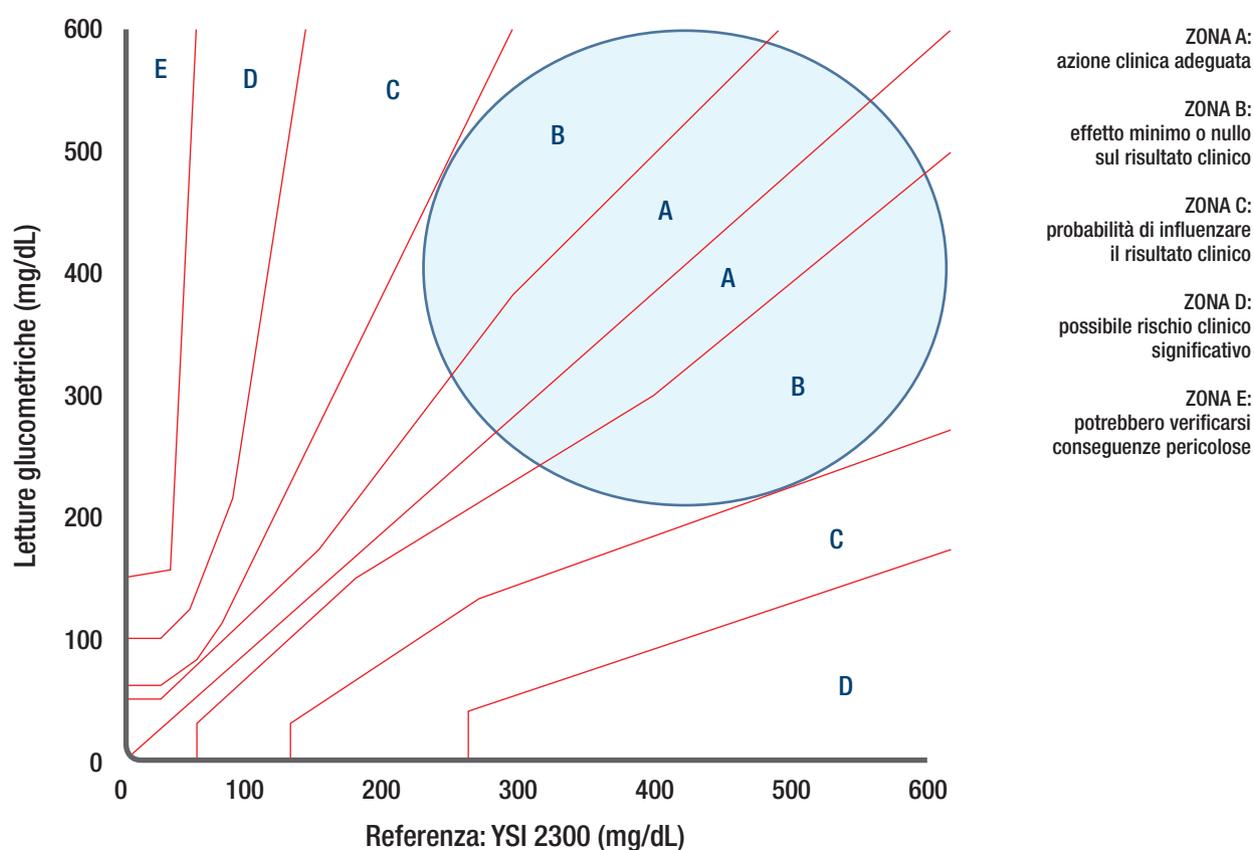


Figura 2.

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

vole 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. Sono, 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*). 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 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. In pratica, dal maggio 2016 sarà obbligatorio uniformarsi a queste regole.

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. La Commissione europea ha risposto, nel gennaio 2013, che "la norma ISO 15197:2003 stabilisce i requisiti dei dispositivi per test autodiagnostici. Questa norma è diventata una 'norma armonizzata' ('EN'), in forza della direttiva summenzionata. Se l'EASD desidera che tale norma incorpori ulte-

riori requisiti di prestazioni, l'EASD può contattare ISO per il tramite dell'Organizzazione europea di normazione CEN o direttamente. Inoltre, la proposta della Commissione per un regolamento relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro rafforza i requisiti legali per l'immissione sul mercato di tali dispositivi e stabilisce requisiti più rigorosi per quanto concerne le istruzioni per l'uso dei dispositivi per test autodiagnostici". In altre parole, è ribadito che la corretta osservazione delle nuove norme ISO è garanzia sufficiente ad assicurare la buona qualità del dato.

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.

Bibliografia

- Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al. *PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial.* Diabetes Care 2013;36:2887-94.
- 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. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: is the debate (finally) ending?* Diabetes Res Clin Pract 2012;97:1-2.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- International Standard ISO 15197:2013. *In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.* Ginevra 2013.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med 2005;353:2643-53.
- Pfützner A, Klonoff DC, Pardo S, et al. *Technical aspects of the Parkes error grid.* J Diabetes Sci Technol 2013;7:1275-81.
- Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, COM(2012)541 def. del 26.9.2012.*
- Wilcox M. *Assuring the quality of diagnostic tests.* BMJ 2013;346:f836.

Messaggi chiave

1. Controllo glicemico ottimale oggi significa raggiungimento e mantenimento del target di HbA_{1c}, da ottenere al più presto possibile, evitando oscillazioni della glicemia e ipoglicemia
2. Questo nuovo concetto implica la necessità di frequenti valutazioni della glicemia
3. Se la glicemia è un importante target terapeutico, la sua misurazione deve essere sicura e il valore ottenuto certo, con scarsissimo margine di errore
4. Le nuove norme UNI-EN ISO 15197:2013 sulla qualità dell'automonitoraggio faranno sì che gli strumenti per l'automonitoraggio siano estremamente affidabili