ISSN 1121 - 1644

Anno 38, n. 1, 2014

INFORMAZIONI sui FARMACI

www.rivista.informazionisuifarmaci.it

Bimestrale numero 1/2014 - Poste Italiane s.p.a - Spedizioni in abbonamento postale - 70% - DCB di Reggio Emilia

IN QUESTO NUMERO

Editoriale *pag. 1*

Appunti per un nuovo anno
Gianni Tognoni

La Bussola *pag. 3*

Aflibercept, Nalmefene
Mauro Miselli

I farmaci e la complessità assistenziale *pag. 8*

Incidenza dei ricoveri per ipoglicemia e costi associati nelle persone con diabete mellito
Giorgia De Berardis, Fabio Robusto, Antonio D'Ettorre, Vito Lepore, Antonio Nicolucci, Ettore Attolini, Lucia Bisceglia

Sestante *pag. 14*

L'ipoglicemia nel profilo beneficio/rischio degli ipoglicemizzanti orali
Francesco Nonino, Mauro Miselli

Ricerca clinica e conflitti di interesse *pag. 19*

Gli studi randomizzati sono *"crudeli e immorali"*?
Una risposta alla Fondazione Veronesi
Nicola Magrini, Giulio Formoso, Anna Maria Marata, Vittorio Basevi

Medicalizzazione e società *pag. 25*

L'altra faccia della luna del DSM-5: il punto di vista del clinico
Marco Monari

Informazioni sui Farmaci non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.
Aderisce all'ISDB

Rivista fondata da
ALBANO DEL FAVERO

Direttore

GIANNI TOGNONI
Fondazione "Mario Negri Sud" Santa Maria Imbaro - Chieti

Comitato di Redazione

ELISABETTA DE BASTIANI
Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

GIULIO FORMOSO
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia Romagna
WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development

EMILIO MAESTRI
Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia Romagna
WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development

NICOLA MAGRINI
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia Romagna
WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development

MAURO MISELLI
Consulente F.C.R. Reggio Emilia

ALESSANDRO NAVAZIO
Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI
Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI
Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

DANIELA ZANFI
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-2-4 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile

DANIELA ZANFI

Finito di stampare: Febbraio 2014

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978

Editoriale

Appunti per un nuovo anno

GIANNI TOGNONI

Il contesto

È sempre più difficile, e quasi strano - in questi tempi che riproducono copioni già visti e disarmanti di un mondo dove si recita la dissociazione tra le parole che promettono innovazione e le cronache che documentano il regredire degli indicatori dei diritti delle persone - immaginare scenari di futuro che dovrebbero essere obbligatori per un "nuovo anno". Condividere "appunti" è forse l'unico modo per non stancarsi di camminare. Magari lasciandosi accompagnare dalla lucida ironia dei due personaggi di una delle ultime vignette di Altan. "Sono stufo di vivacchiare". "Moricchia, allora".

Appunto n.1 - Continuità nella diversità

Anche questa volta *IsF* propone un esercizio di lettura di dati che fotografano epidemiologicamente la realtà di un problema - questa volta è il turno della ipoglicemia - per dare un quadro di riferimento concreto ad una riflessione sulle conoscenze disponibili nella letteratura. La proposta di radicarsi nel reale - in ciò che è, più che in ciò che dovrebbe essere - è il filo conduttore che *IsF* ha scelto fin dall'inizio di questa nuova serie per sfuggire al rischio crescente della dissociazione evocata sopra, nelle poche righe del contesto. Il perché dell'importanza di questa "continuità" che deve toccare tutta la diversità dei problemi che si incontrano è ben sintetizzato in un editoriale[1] che ha come protagonista un personaggio forse poco noto nel campo della farmacologia, ma assolutamente centrale nella storia della medicina e della salute pubblica degli ultimi decenni, Bernard Lown, uno dei cardiologi più importanti della sua generazione, e nello stesso tempo premio Nobel per la pace nel 1985 come fondatore dell'International Physicians for the Prevention of Nuclear War. L'appunto è un invito alla lettura dell'editoriale: breve, essenziale: per denunciare un "*hospital-centred sickess system driven by financial incentives: a broken system*", che ha sostituito quella che rischia di essere considerata una illusione obsoleta, "il paziente al centro". Aderire a questo ritrovamento di antiche continuità significa "*to start nothing short of a health care revolution*". "Appunto" per camminare, molto.

Appunto n.2 - Disincanto

Il rimando è al contributo che si trova in questo numero a commento del documento, assolutamente sorprendente, prodotto dalla Fondazione Veronesi, attraverso il suo Comitato Etico, che ha avuto un'eco nella stampa inversamente proporzionale alla sua [non]-autorevolezza. Sembra incredibile che si possa proporre - con argomenti e un linguaggio decisamente "ignoranti" rispetto a quello che succede nel mondo della ricerca sui farmaci - l'abbandono di regole minime di controllo (la "randomizzazione" è l'elemento simbolico di questa proposta), proprio mentre la letteratura:

- sottolinea la permanente (crescente?) precarietà dei processi di approvazione dei farmaci, specificamente nel campo dell'oncologia che si intravede dietro la proposta "etica" del documento sopracitato[2,3,4];
- documenta, in un altro settore critico per la terapia e la salute pubblica - l'importanza degli RCT per verificare, ancora una volta, la dissociazione tra le ipotesi - speranze di soluzioni per una malattia come l'Alzheimer, e la dura realtà della loro irrilevanza[5,6].

Non essendo certo tra coloro che vedono nella EBM la soluzione dei problemi, fa bene ritrovare una lettura disincantata nella nota editoriale del *BMJ*[7] che commenta la situazione di permanente dissociazione (che caratterizza anche un terzo settore critico della medicina attuale, quello dei "medical devices") tra i risultati preliminari che portano all'approvazione, e la realtà dei risultati che vengono prodotti non appena si adotta una metodologia appropriata.

Un appunto di "disincanto" è tanto più necessario per la dissociazione - al confine, o più probabilmente coincidente con la criminalità - che si sta vivendo in Italia, con la vicenda STAMINA, che ci ha regalato ancora una volta una notorietà mondiale certo non invidiabile.

Appunto n.3 - La sanità come indicatore sociale - globale

La lettura obbligata per "entrare" in questo appunto è quella di uno dei contributi "Offline" dell'editore di *Lancet*[8], che mette a confronto il "diluvio" di documenti, dichiarazioni, convenzioni internazionali che raccomandano, programmano, promettono soluzioni "razionali" per i problemi "sanitari", e la realtà di un "*social chaos: the disruption, disorder, disorganization, and decay of civil society and its institutions... And yet, social chaos*

is nowhere on the global health agenda. It is systematically ignored, marginalised and censored ". C'è bisogno di sottolineare la pertinenza di questo "appunto" per il nuovo anno in un Paese come il nostro, in cui le statistiche di disoccupazione, di povertà, di inciviltà verso i migranti, di danni - rischi ambientali si moltiplicano, nella più tranquilla dissociazione rispetto alle statistiche che spingono a dis-investire in sanità? e specificamente nei settori più dipendenti dalle tante espressioni del caos sociale: la fragilità, la complessità, la marginalità? "Offline" è una parola chiave complementare a disincanto: vede da fuori, permette la distanza, obbliga ad essere informati, e a prendere l'una, o l'altra, direzione.

Appunto n.4 - Dis-obbedienza come criterio di uso delle linee guida

Il "trattamento del colesterolo"[9] (il titolo dell'autorevole *NEJM* è proprio così!), ormai non è più parte di strategie che mirano a qualificare popolazioni a rischio cardiovascolare e di fragilità, ma un "pragmatico" destreggiarsi tra alte e basse dosi di statine, con o senza attenzione ai livelli di LDL, ed in attesa (quanto lunga?) di trattamenti che innalzino il "colesterolo buono" HDL. Il campo della terapia assomiglia sempre più a quello dell'economia. Le decisioni sono prese sulla base di indicatori da tutti ormai riconosciuti come surrogati e fuorvianti in quanto prescindono sia dal contesto di insieme che dagli obiettivi sostanziali di (almeno) medio termine. In questo modo pretendono di monitorare l'andamento di singoli indicatori di una "finanza dell'austerità", declassano la vita delle persone a "variabile confondente": fino a cambiare la costituzione, e la sua gerarchia di diritti, con il fiscal compact. Il documento della Conferenza Europea contro la commercializzazione della salute, in vista delle elezioni europee[10], fornisce un buon quadro di riferimento, insieme al dossier proposto per ridare alla ricerca il suo ruolo di investimento sulle priorità sanitarie[11,12,13]. (N.B. il rapporto è molto tecnico, decisamente, o forse troppo, ottimista, visto che è pubblicato sullo stesso numero di *Lancet*, che pubblica l'Offline commentato nell'appunto 3!).

L'invito a camminare nella prospettiva su cui si concludeva l'appunto n.1 è decisamente pertinente per il tempo ed il contesto nei quali viviamo. Ci sarà in questo 2014 spazio anche per una pubblicazione come *IsF* - che si muove in una logica di coinvolgimento regionale - di essere almeno "eco" di queste "evidenze", che devono portare a coinvolgere profondamente tutti i "portatori di interesse" nella sanità, attraverso (non limitandosi a) l'indicatore farmaco?

Una obbedienza a linee-guida che hanno come quadro di riferimento le popolazioni e le persone, forse chiede una dis-obbedienza a quelle che sono intrappolate nella osservanza di pratiche modellate nella logica dei trattamenti dei tanti "colesteroli" di cui è fatta la medicina.

Appunto n.5 - La responsabilità di coloro che gesticono il quotidiano

Il rimando è ad un contributo che viene "dal basso", per commentare il contributo più generale sul DSM-5, pubblicato sul precedente numero di *IsF*[14]. Il messaggio è molto chiaro e coerente con l'auspicio dell'appunto n.4: per orientarsi nelle scelte non sono necessari ripetuti e voluminosi manuali calati dall'alto: serve avere a cuore la "storia" delle persone. Quelle che hanno problemi psichiatrici, ma non solo. Lo si è ricordato nell'appunto 1. Non sono infatti necessari grandi e complessi studi[15] per "scoprire" che la "fragilità" non è una malattia, ma una condizione di vita che chiede, a professionisti "informati" il coraggio e la lucidità - per tutte le età - di tradurre la propria competenza in una "cura appropriata, cioè a misura del diritto di ognuno"[1].

Bibliografia

1. Bernard Lown's legacy: from avoidable care to right care. *Lancet* 2013 Dec 14; *382*(9909):1958.
2. Djulbegovic B, Hozo I, Ioannidis JP. Improving the drug development process: more not less randomized trials. *JAMA* 2014 Jan 22-29; *311*(4):355-6.
3. Goodman SN, Redberg RF. Opening the FDA black box. *JAMA* 2014 Jan 22-29; *311*(4):361-3.
4. Prasad V, Mailankody S. The accelerated approval of oncologic drugs: lessons from ponatinib. *JAMA* 2014 Jan 22-29; *311*(4):353-4.
5. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, Raman R, Sun X, Aisen PS, Siemers E, Liu-Seifert H, Mohs R; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Solanezumab Study Group. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014 Jan 23; *370*(4):311-21.
6. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014 Jan 23; *370*(4):322-33.
7. Godlee F. Evidence based medicine: flawed system but still the best wÈve got. *BMJ* 2014; *348*:g440.
8. Horton R. Offline: social chaos-the ignored tragedy in global health. *Lancet* 2014; *383*:111.
9. Keaney JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014 Jan 16; *370*(3):275-8.
10. La santé, la protection sociale ne sont pas à vendre… Bruxelles, le 07 février 2014. http://www.sante-solidarite.be/sites/default/files/manifeste_du_reseau_europeen.pdf
11. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM, Howells DW, Ioannidis JP, Oliver S. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet* 2014 Jan 11; *383*(9912):156-65.
12. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, Schulz KF, Tibshirani R. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014 Jan 11; *383*(9912):166-75.
13. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, Macleod M, Wisely J, Chalmers I. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet* 2014 Jan 11; *383*(9912):176-85.
14. Nonino F, Magrini N. DSM-5 una diagnosi e un farmaco non si negano a nessuno. *IsF* 2013; *37*:68-72.
15. Gale CR, Cooper C, Deary IJ, Aihie Sayer A. Psychological well-being and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychol Med* 2014 Mar; *44*(4):697-706.

Aflibercept

MAURO MISELLI

Eylea-Bayer

Flaconcino contenente 4mg di aflibercet in 0,1ml di soluzione iniettabile. € 900,00 (prezzo ex-factory)

Classe C del PTN. Farmaco solo per uso ospedaliero.

Da conservare in frigorifero (2°C - 8°C)

Indicazioni registrate. Trattamento negli adulti della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD).

Dosaggio. Il farmaco deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale. La dose raccomandata è di 2mg, equivalenti a 50µl. Il trattamento con aflibercept inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi. Dopo 12 mesi di trattamento, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esiti visivi e anatomici.

Proprietà farmacologiche

Aflibercept è un farmaco anti-VEGF registrato con procedura centralizzata europea nel trattamento della degenerazione maculare neovascolare senile[1].

Il Fattore di Crescita Vascolare Endoteliale extravascolare (VEGF) è una proteina endogena coinvolta nei processi biologici che iniziano e mantengono lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni, regolano la permeabilità dei vasi e l'infiammazione, tutti fattori che si ritiene contribuiscano allo sviluppo e alla progressione della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età[2]. Il VEGF agisce attraverso i recettori della tirosina-chinasi presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. L'attivazione eccessiva di questi recettori può determinare una neovascolarizzazione patologica e una eccessiva permeabilità vascolare. Aflibercept è una proteina di fusione ricombinante che agisce come falso recettore, come "trappola" che lega il VEGF con una affinità superiore a quella dei recettori naturali[1,3]. Come il ranibizumab, aflibercept viene somministrato direttamente nel corpo vitreo dove esercita effetti locali sull'occhio. In seguito alla iniezione inravitreale sono stati segnalati effetti indesiderati sistemici, fra cui emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, verosimilmente correlati alla inibizione del VEGF sistemico[3]. Aflibercept, libero e legato al VEGF, viene eliminato mediante catabolismo proteolitico.

Efficacia clinica

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è una malattia che colpisce la parte centrale della retina (macula) e causa distorsioni delle immagini e perdita della visione centrale, necessaria ad esempio per guidare e leggere. Circa il 10% dei pazienti con AMD presenta la forma neovascolare (essudativa) caratterizzata dalla formazione di nuovi vasi sanguigni al di sotto della retina che trasudano sangue e liquidi. Gli edemi e le emorragie subretiniche che ne conseguono provocano una riduzione progressiva della vista, sino alla cecità improvvisa. L'AMD colpisce il 4-8% dei soggetti con più di 70 anni. I pazienti che sviluppano la AMD in un occhio corrono un rischio cumulativo di sviluppo della malattia nell'altro occhio che varia dal 4% al 12%.

Il farmaco antiangiogenetico di riferimento nel tratta-

mento intravitreale della AMD è il ranibizumab (*Lucentis*)[4]. Per molto tempo, per questa indicazione è stato utilizzato *off label* (nell'ambito della legge 648/96) anche il bevacizumab (*Avastin*), con frazionamento di diverse dosi individuali dalla stessa fiala e con un costo 100 volte inferiore a quello del ranibizumab. In uno studio di confronto "testa a testa", promosso dal National Institute of Health (NIH), ranibizumab e bevacizumab hanno mostrato effetti equivalenti sull'acuità visiva, con una minore incidenza di endoftalmite per il primo (0,04% *vs* 0,07%), corrispondenti a 2 casi su 5.449 iniezioni e 4 su 5.508[5]. Una interpretazione univoca dei risultati dello studio ha portato l'AIFA a togliere il bevazimab dalla 648 e, di fatto, a bloccarne l'uso *off label*.

L'EMA ha approvato l'aflibercept sulla base di due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, di "non inferiorità" (VIEW 1 e VIEW 2), condotti su un totale di 2.457 pazienti con AMD essudativa di età media di 76 anni[1]. Entrambi gli studi hanno confrontato aflibercept a vari schemi di somministrazione (2mg ogni 4 settimane; 0,5mg ogni 4 settimane; 2mg ogni 8 settimane; 2mg ogni 4 settimane per 3 mesi consecutivi seguiti da 2mg ogni 8 settimane) *vs* ranibizumab 0,5mg ogni 4 settimane[1]. Il criterio principale di valutazione di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che dopo 52 settimane mantenevano la vista, definita come perdita di meno di 15 lettere di acuità visiva nel punteggio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), corrispondente a tre linee alla tavola ottometrica di Snellen.

Nei due studi, la "non inferiorità" di aflibercept rispetto a ranibizumab [fissata in un margine del 10% nel valore superiore dell'intervallo di confidenza (IC 95%)] è stata dimostrata per tutti e tre gli schemi di somministrazione. Nell'analisi combinata dei dati dei due studi, considerando il regime posologico registrato (2mg ogni 4 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili), l'end point primario è stato raggiunto dal 95% dei pazienti trattati con aflibercept e dal 94% di quelli trattati con ranibizumab. La percentuale di pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere di visione rispetto al basale (end point secondario) è stata del 31% con aflibercept e del 32% con ranibizumab. Anche nell'altro end point secondario, la variazione media della miglior acuità visiva corretta (BCVA) misurata con il punteggio ETDRS, non sono emerse differenze significative tra i due farmaci: 8,4 con aflibercept e 8,7 con ranibizumab.

A partire dalla 52ª settimana, tutti i pazienti sono stati visitati ogni mese e trattatati con frequenza trimestrale o, se necessario, mensile, sulla base di criteri di ritrattamento predefiniti, tra i quali un aumento dello spessore retinico ≥100µ valutato mediante tomografia a coerenza ottica (OTC) o una perdita ≥25 lettere di acuità visiva nel punteggio ETDRS. L'esito di efficacia (mantenimento dell'acuità visiva) alla settimana 96, relativo al 90% della popolazione originariamente arruolata, è risultato del 92,4% nel gruppo aflibercept e del 91,6% nel gruppo ranibizumab[1,6]. Nel corso dei 2 anni, il numero medio di iniezioni è stato di 11,2 con aflibercept e 16,5 con ranibizumab, mentre durante il secondo anno è stato rispettivamente di 4,1 e 4,6[1,6].

Effetti indesiderati

Nei due studi, le reazioni avverse più frequenti associate alla procedura di iniezione sono risultate le emorragie congiuntivali: 25% con aflibercept *vs* 28% con ranibizumab[1]. Altri effetti indesiderati comuni sono stati il dolore oculare (9% circa con entrambi i farmaci), la degenerazione della retina (7% circa nei due gruppi), l'emorragia retinica (7% *vs* 8%), il distacco del corpo vitreo (6% *vs* 5,5%) e la sua opacizzazione (6% *vs* 7%), l'aumento della pressione intraoculare (5% *vs* 7%)[1]. Gli effetti indesiderati più gravi potenzialmente correlati all'inibizione sistemica del VEGF sono gli eventi tromboembolici arteriosi (TEA), definiti dall'Antiplatelet Trialists' Collaboration come infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte vascolare. Nelle 96 settimane di durata degli studi VIEW[1] e VIEW[2], l'incidenza di TEA è risultata analoga: 3,3% nel gruppo combinato di pazienti trattati con aflibercept e 3,2% nei pazienti trattati con ranibizumab[1].

Modalità di somministrazione

Il flaconcino contiene il doppio della dose raccomandata. Il volume estraibile dal flaconcino (0,1ml) va parzialmente eliminato prima di procedere all'iniezione pre-

Farmaco	Schema di trattamento	Costo per anno (€)
Aflibercept	Una iniezione al mese da 2mg per tre dosi consecutive, seguite da una iniezione ogni 2 mesi. Dopo i primi 12 mesi di trattamento, è possibile prolungare l'intervallo tra le somministrazioni in base agli esiti visivi e anatomici	1° anno: 6.300 2° anno: 3.600*
Ranibizumab	Una iniezione al mese da 0,5mg sino a raggiungimento della massima acuità visiva (monitorata mensilmente). Il trattamento mensile deve essere ripreso quando il monitoraggio indica una riduzione dell'acuità visiva	1° anno: 7.700 2° anno: 5.500**

***** costo calcolato per 4 iniezioni il 2° anno (come da studi registrativi)
****** costo calcolato sulla base di 7 iniezioni il 1° anno e 5 il 2° (come da studi registrativi)

mendo lo stantuffo allineando la base cilindrica della sua punta arrotondata con la linea nera di misurazione posta sulla siringa equivalente a 0,05ml (50µl), cioè a 2mg di aflibercept.

Costo

Il trattamento con aflibercept ha un costo di circa il 20% più basso rispetto a ranibizumab il primo anno e di oltre il 50% il secondo.

IN SINTESI...

Aflibercept è il secondo farmaco antiangiogenetico inibitore del VEGF registrato nel trattamento della degenerazione maculare neovascolare correlata all'età. Rappresenta una alternativa al ranibizumab rispetto al quale si è dimostrato "non inferiore" nel mantenimento della vista e con lo stesso profilo di effetti indesiderati in due studi registrativi della durata di un anno.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1	2	3	4	5
Non siamo d'accordo	Non apporta nulla di nuovo	Eventualmente utile	Interessante	Novità importante

Bibliografia

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Eylea (aflibercept). EMEA/H/C/002392. 20 September 2012. www.ema.europa.eu
2. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; *25*:581-611.
3. Eylea. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 155; Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. August 2008 (and modified in May 2012). www.nice.org.uk
5. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med* 2011; *364*:1897-908.
6. Schmidt - Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2013 Sept 29 [Epub ahead of print].

Nalmefene

Selincro - Lundbeck A/S

14 compresse 18mg € 95,20

Classe C del PTN.

Indicazioni registrate. Riduzione del consumo di alcool in pazienti adulti con dipendenza da alcool che hanno livelli di consumo ad elevato rischio (Drinking Risk Level - DRL), senza sintomi fisici da sospensione e che non richiedono interventi immediati di disintossicazione. Selincro deve essere prescritto solo congiuntamente ad un supporto psicosociale continuativo mirato all'aderenza al trattamento e alla riduzione del consumo di alcool.

Dosaggio. Il farmaco va assunto secondo necessità: il paziente deve assumere una compressa, preferibilmente 1-2 ore prima dell'orario previsto per il consumo di alcool, ogni giorno in cui percepisce il rischio di consumare alcool.

Proprietà farmacologiche

Nalmefene è un modulatore dei recettori degli oppioidi autorizzato tramite procedura centralizzata europea nella riduzione del consumo di alcool in pazienti con dipendenza alcolica[1]. Si tratta del primo farmaco con questa indicazione; acamprosato, naltrexone e disulfiram sono infatti registrati nel mantenimento dell'astinenza nei pazienti alcool-dipendenti.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che nalmefene si lega selettivamente ai recettori degli oppioidi e svolge un'azione antagonista sui recettori µ e δ e agonista parziale sui recettori κ[2]. Il legame ai recettori µ si protrae oltre le 24 ore dalla somministrazione e consente un'unica dose giornaliera[3]. L'ingestione acuta di alcool provoca il rilascio di dopamina dal sistema mesolimbico che può fungere da rinforzo positivo. Si ritiene che

nalmefene riduca il consumo di alcool opponendosi agli effetti di rinforzo positivo attraverso una modulazione di queste funzioni cortico-mesolimbiche[1].
Dopo somministrazione orale, il farmaco ha un assorbimento rapido e raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime dopo circa 1,5 ore[2]. Viene ampiamente metabolizzato in nalmefene 3-O-glucuronide inattivo e in misura inferiore al 10% in nalmefene 3-O-solfato che ha una potenza simile a quella del composto originario, ma che non contribuisce in modo rilevante all'effetto farmacologico del nelmefene[2]. Il nalmefene e i metaboliti vengono eliminati per via renale. L'emivita terminale è di circa 12,5 ore[2]. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) raccomanda cautela (controlli più frequenti) nei pazienti con compromissione renale o epatica lieve o moderata[2].

Efficacia clinica

Le evidenze a supporto dell'impiego di nalmefene nel ridurre il consumo di alcool provengono da due studi europei di fase III, in doppio cieco, dal disegno identico, entrambi della durata di 24 settimane (ESENSE 1 e 2)[4,5] e da uno studio di sicurezza ed efficacia di 52 settimane (SENSE)[1].

I pazienti arruolati avevano una diagnosi di alcolismo (secondo il DSM - IV) e in maggioranza (80%) presentavano un DRL (Drinking Risk Level - DRL) elevato o molto elevato (consumo di alcool >60 g/die per gli uomini e >40 g/die per le donne). Sono stati esclusi i pazienti con psicosi alcolica, sintomi fisici da astinenza alcolica e malattie psichiatriche. Negli studi ESENSE 1 e 2, i pazienti sono stati randomizzati a nalmefene 18mg o a placebo, sotto forma di compressa da assumere "secondo necessità" una volta al giorno, preferibilmente 1-2 ore prima dell'orario previsto per il consumo di alcool, ogni giorno in cui percepivano il rischio di bere. La durata del trattamento è stata di 6 mesi, dopodiché i pazienti sono stati ri-randomizzati a nalmefene o a placebo per un periodo di run-out di 1 anno (i dati relativi a questa fase sono limitati)[1]. Alla visita iniziale sono stati determinati lo stato clinico dei pazienti e la modalità di consumo di alcool (sulla base di quanto riferito dai pazienti stessi). Alla visita di randomizzazione, che ha avuto luogo dopo 1-2 settimane, è stato rivalutato il DRL ed è stato iniziato il trattamento insieme ad un intervento psicosociale (BRENDA) mirato all'aderenza alla terapia e alla riduzione del consumo di alcool.
L'efficacia di nalmefene è stata valutata usando due end point co-primari: la variazione dal basale al sesto mese del numero mensile di "heavy drinking days (HDD, definito come un giorno con consumo di alcool >60g per gli uomini e >40 g per le donne) e del "daily total alcohol consumption" (TAC, assunzione alcolica giornaliera). I pazienti riportavano su un diario la data di assunzione della compressa e il consumo individuale di alcool (parametro quest'ultimo con molti limiti per la sua soggettività). Negli studi ESENSE 1 (n = 579) e 2 (n = 655), il 18% e 33% dei pazienti ha ridotto considerevolmente il proprio consumo di alcool nel periodo tra la visita iniziale e la randomizzazione.
Tra i pazienti con DRL elevato o molto elevato al basale, il 35% ha avuto un miglioramento non imputabile al trattamento; al momento della randomizzazione, questi pazienti assumevano quantità di alcool talmente piccole da lasciare poco spazio per una ulteriore riduzione. Per eliminare questo fattore di confondimento, è stata realizzata una analisi post hoc sul sottogruppo di pazienti che aveva un DRL elevato o molto elevato sia alla selezione che alla randomizzazione: questi corrispondevano al 58% e 46% della popolazione totale[1]. All'analisi post hoc le riduzioni nell'HDD e nella TAC sono risultate significativamente maggiori nel gruppo trattato con nalmefene rispetto al gruppo placebo: le differenze medie (aggregando i dati dei due studi) sono state -3,2 giorni/mese e -14,3 g/die di alcool[6].
L'elevato tasso di *drop out*, 50% con nalmefene *vs* 32% con placebo nello studio ESENSE 1 e 30% *vs*

28% nello studio ESENSE 2[1], ha messo in dubbio la significatività statistica delle differenze osservate e la rilevanza clinica del beneficio. Si è così proceduto ad una ulteriore analisi dei dati sui soli pazienti che avevano completato i 6 mesi di trattamento, escludendo quelli che avevano abbandonato lo studio (considerati non-responders)[1]. Per quanto riguarda gli HDD, si sono ridotti da 23 a 9 giorni/mese nel gruppo nalmefene e da 23 a 14 giorni/mese nel gruppo placebo nello studio ESENSE 1 e da 23 a 10 giorni/mese nel gruppo nalmefene e da 22 a 12 giorni/mese nel gruppo placebo nell'ESENSE 2. Il TAC è passato da 102 a 40g/die con nalmefene e da 99 a 57g/die con placebo nell'ESENSE 1 e da 113 a 44g/die con nalmefene e da 108g/die a 52g/die con placebo nell'ESENSE 2. Secondo quanto registrato dai pazienti, l'assunzione di nelmefene è avvenuta nel 48% - 57% dei giorni[4,5].
Lo studio SENSE ha valutato l'efficacia a lungo termine (un anno) di nalmefene come end point secondario[1]. Nei pazienti alcool-dipendenti che hanno completato il trattamento (28% della popolazione) nalmefene ha ridotto in misura statisticamente significativa rispetto al placebo sia gli HDD che la TAC[1].

Effetti indesiderati

Nei tre studi, gli eventi avversi più frequenti con nalmefene (da 3 a 4 volte rispetto al placebo) sono stati *capogiri, nausea e insonnia/disturbi del sonno*[1].
Capogiri e nausea si sono manifestati soprattutto durante il primo mese (con una incidenza pari al 16% e 18%) e si sono ridotti all'1 - 2% con la prosecuzione del trattamento. L'insonnia è stata riportata nel 13% dei pazienti trattati con nalmefene, mentre una percentuale di pazienti compresa tra l'1% e il 10% ha lamentato sonnolenza diurna. Sono stati descritti casi di stato confusionale, allucinazioni e sintomi dissociativi con nalmefene (2,9% dei pazienti)[1]. Le sospensioni del trattamento sono risultate elevate: 43% nel gruppo nalmefene e 34% nel gruppo placebo.

Gravidanza

Studi sull'animale hanno evidenziato una tossicità riproduttiva di nalmefene; il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ne sconsiglia l'uso in gravidanza[2]. Sulla base di dati ottenuti nell'animale, il farmaco viene escreto nel latte materno; non è noto se venga eliminato nel latte umano[2].

Interazioni

L'assunzione di nalmefene può ridurre il beneficio clinico degli analgesici oppioidi[2]; quando dovesse rendersi necessario un trattamento concomitante sarà perciò necessario aumentare la dose dell'oppioide[2].

Avvertenze

Capogiri e sonnolenza diurna sono eventi avversi frequenti del nalmefene che potrebbero avere un effetto negativo sulla performance psicomotoria. Nel RCP si sostiene che non sono sommatori con quelli dell'alcool e che gli effetti del nalmefene sulla capacità di guida non sono stati studiati. Su questa base, l'affermazione, sempre contenuta nell'RCP[2], che il farmaco ha una influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guida appare poco attendibile.

Costo

Il costo di nalmefene è di 1.244 euro all'anno. Il costo è stato calcolato ipotizzando un uso del farmaco nel 50% dei giorni in un anno (negli studi, l'assunzione "secondo necessità" è avvenuta mediamente in circa la metà dei giorni).

IN SINTESI...

Il nalmefene è un modulatore selettivo dei recettori degli oppioidi. È indicato per ridurre l'assunzione di alcool in pazienti alcool-dipendenti che hanno livelli di consumo elevato, senza sintomi fisici da sospensione e che non richiedono interventi immediati di disintossicazione. Deve essere assunto secondo necessità (1-2 ore prima dell'orario previsto per il consumo di alcool), ogni giorno in cui si percepisce il rischio di bere e va associato ad un supporto psicosociale continuativo mirato all'aderenza al trattamento e alla riduzione del consumo di alcool. In due studi di fase III, i pazienti che hanno assunto il farmaco per i 6 mesi previsti sono riusciti a ridurre in misura significativa rispetto al placebo sia il numero di giorni con "bevute pesanti" che il quantitativo di alcool ingerito giornalmente. Sulla base del profilo degli effetti indesiderati, nalmefene andrebbe cautelativamente evitato nei pazienti con comorbilità psichiatriche.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP European Public Assessment Report (EPAR) for Selincro (nalmefene). EMA/H/C/002583/0000. 12 december 2012. www.ema.europa.eu
2. Selincro. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Ingman K et al. Prolonged central mu-opioid occupancy after single and repeated nelmefene dosing. *Neuropsychopharmacology* 2005; *23*:2245-53.
4. Mann K et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; *73*:706-13.
5. Gual A et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology* 2013 DOI.org/10.1016/j.euroneuro.2013.02.006.
6. Van den Brink W et al. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomised controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol* 2013; *48*:570-8.

Incidenza dei ricoveri per ipoglicemia e costi associati nelle persone con diabete mellito

GIORGIA DE BERARDIS, FABIO ROBUSTO, ANTONIO D'ETTORRE, VITO LEPORE, ANTONIO NICOLUCCI
Fondazione Mario Negri Sud - Santa Maria Imbaro (CH)

ETTORE ATTOLINI, LUCIA BISCEGLIA
Agenzia Regionale Sanitaria - Regione Puglia

Introduzione

Le complicanze a lungo termine del diabete sono responsabili di un drammatico impatto clinico, sociale ed economico. Il miglioramento del controllo metabolico rappresenta una delle strategie più importanti per prevenire o ritardare lo sviluppo di tali complicanze, come chiaramente dimostrato dallo studio DCCT per il diabete di tipo 1 e dall'UKPDS per il diabete di tipo 2[1,2]. Tuttavia, gli sforzi terapeutici necessari a mantenere i valori di emoglobina glicata entro i target raccomandati portano in molti casi ad un aumentato rischio di ipoglicemie, soprattutto quando si utilizzano farmaci secretagoghi o insulina. Sebbene le ipoglicemie siano spesso considerate dai medici un prezzo necessario da pagare al fine di raggiungere un adeguato controllo metabolico ed evitare le complicanze a lungo termine, esse rappresentano per il paziente un'esperienza particolarmente stressante, che può condizionare in modo importante la qualità di vita e l'adesione alla terapia e agli stili di vita raccomandati, compromettendo quindi il raggiungimento dei target terapeutici desiderati[3-5].

Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie gravi possono accrescere il rischio di morte improvvisa nelle persone con diabete di tipo 2, ma probabilmente anche in quelle con diabete di tipo 1[6]. Inoltre, ipoglicemie ripetute possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute[6-9]. Questi dati sono particolarmente preoccupanti alla luce dell'elevata prevalenza del diabete fra le persone anziane (due terzi delle persone con diabete di tipo 2 hanno più di 65 anni) e dei trend in crescita della popolazione ultrasessantacinquenne nel nostro Paese, aumentata di due milioni fra il 2002 e il 2010. La crescita del numero di soggetti diabetici anziani, con pluripatologie e in trattamento polifarmacologico, renderà il problema delle ipoglicemie sempre più rilevante.

Le ipoglicemie rappresentano inoltre una importante causa di costi diretti ed indiretti. Nel corso di un anno, fino a un terzo dei soggetti con diabete di tipo 1 di lunga durata e un quinto di quelli con diabete di tipo 2 in terapia insulinica presentano almeno un episodio di ipoglicemia grave, che spesso richiede l'ospedalizzazione[10]. Da un database amministrativo è stato stimato che, nella sola Inghilterra, il trattamento delle ipoglicemie ammonti in un anno a 13 milioni di sterline[11]. Ai costi diretti vanno poi aggiunti i costi indiretti, legati alla perdita di produttività ed assenza dal posto di lavoro. Da uno studio condotto in quattro Paesi (USA, Gran Bretagna, Germania, Francia) è stato calcolato che i costi indiretti attribuibili alle sole ipoglicemie sintomatiche ammontano in media in un anno a 2.295 dollari per paziente[12].

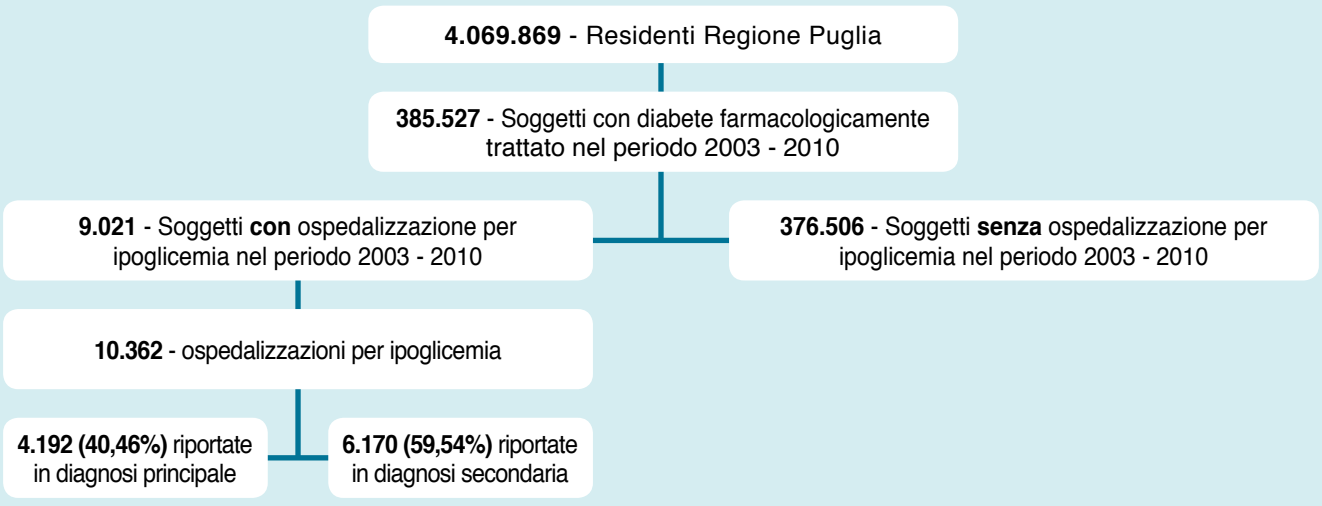
La rilevanza del problema ipoglicemie negli anziani è ribadita da uno studio recentemente pubblicato. Lo studio ha stimato che negli Stati Uniti ci siano ogni anno oltre 265.000 accessi al pronto soccorso per eventi avversi da farmaci nella popolazione dei soggetti dai 65 anni in su. Due terzi di questi accessi sono risultati

attribuibili a sole 4 classi di farmaci: warfarin, insuline, ipoglicemizzanti orali e antiaggreganti. I farmaci antidiabetici erano responsabili di un quarto di tutti gli accessi per eventi avversi da farmaci[13].
Nonostante l'ampio consenso riguardo la rilevanza clinica, sociale ed economica delle ipoglicemie, nel nostro Paese esistono tuttora pochissimi dati che permettano una chiara quantificazione del problema. È stato pertanto condotto uno studio, a partire dai database amministrativi, per valutare l'impatto assistenziale ed economico associato ai ricoveri in ospedale per ipoglicemia.

Metodi

Lo studio si propone di valutare l'incidenza di ricoveri in ospedale per ipoglicemie e di quantificarne i costi, utilizzando i database amministrativi della regione Puglia (4 milioni di residenti).
L'utilizzo di database amministrativi rappresenta una fonte di informazioni altamente flessibile e immediatamente accessibile per il monitoraggio continuo della morbilità e del consumo di risorse legati alla malattia diabetica e per produrre conoscenze tempestive sui quesiti che emergono continuamente in ambito scientifico. Il diabete rappresenta un modello ideale per questo tipo di valutazioni, dal momento che l'identificazione delle persone con diabete farmacologicamente trattato avviene facilmente grazie all'erogazione di farmaci antidiabetici (farmaci traccianti).
Le schede di dimissione ospedaliera (SDO) sono lo strumento di raccolta delle informazioni relative ad ogni ricovero ospedaliero e rappresentano uno strumento robusto anche per valutazioni clinico-epidemiologiche in merito all'utilizzo di risorse e ai bisogni assistenziali. Rappresentano pertanto una importante fonte di informazione per l'individuazione di eventi legati alla specifica condizione patologica che richiedano l'ospedalizzazione come le ipoglicemie severe e per la valutazione dell'impatto delle terapie prescritte sull'incidenza di tali ospedalizzazioni. Lo studio è stato condotto a partire dai dati delle ASL della regione Puglia negli anni 2002 - 2010. Al fine di ottenere una banca dati integrata, sono stati utilizzati gli archivi relativi ad anagrafe assistibili, prescrizioni farmaceutiche e schede di dimissione ospedaliera. Queste tre fonti sono state aggregate utilizzando tecniche di linkage probabilistico.
Per ogni anno sono stati considerati sia i casi prevalenti di diabete, vale a dire tutti i soggetti già in trattamento nell'anno precedente, sia i casi incidenti, ossia tutti i casi i quali presentavano per la prima volta la prescrizione di almeno 2 confezioni di antidiabetico nell'anno in esame (farmaco tracciante Codice ATC A10). Questi ultimi hanno contribuito alla stima complessiva solo per il periodo in cui sono rimasti esposti al trattamento antidiabetico. La data indice è pertanto costituita, per i soggetti con diabete prevalente, dal 1 gennaio dell'anno considerato (per la stima complessiva è stato preso in considerazione il 1 gennaio 2003) e per i soggetti con diabete incidente dalla data di prescrizione della prima confezione di antidiabetico. Il 2002 è stato utilizzato solo per la classificazione dei casi di diabete prevalenti al 1° gennaio 2003.
Tutti gli individui identificati, a prescindere da età, sesso e tipo di diabete, sono stati seguiti fino al decesso, alla cancellazione dall'anagrafe assistibili o alla fine del periodo considerato (31 dicembre 2010).
Le ospedalizzazioni associate ad ipoglicemie gravi sono state individuate sulla base della presenza nelle SDO dei codici ICD9 - CM 250.3 e 250.8. Sono state considerate sia le diagnosi principali sia quelle secondarie.
I casi di soggetti con diabete farmacologicamente trattato sono stati identificati mediante il sistema ReClust[14].
I tassi di incidenza per 1.000 persone-anno relativi alle ospedalizzazioni sono stati stimati in base alle classi di età. Oltre che sull'intero periodo di osservazione, l'incidenza è stata stimata su ognuno degli anni in esame per evidenziare eventuali trend temporali. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante l'utilizzo del SAS versione 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Figura 1. Flow-chart dello studio.



Risultati

Nella popolazione residente nella regione Puglia è stata identificata una coorte di 385.527 soggetti con diabete farmacologicamente trattato; di questi 9.021 soggetti (2,34%) avevano avuto una ospedalizzazione per ipoglicemia nel corso del periodo 2003 - 2010 (*Figura 1*). L'età media dei soggetti con l'evento in studio era di 63,2±14,0 anni e il 45,4% dei casi era di sesso maschile. L'analisi delle SDO ha permesso l'identificazione di 10.362 ospedalizzazioni associate ad ipoglicemia grave, nel 40,5% dei casi in diagnosi principale e nel restante 59,5% in diagnosi secondaria. In quest'ultimo caso, le patologie maggiormente segnalate come diagnosi principale sono risultate le patologie del sistema circolatorio (*Tabella 1*). Una diagnosi di traumatismo era presente nel 7,2% dei casi.

Incidenza dei ricoveri associati a ipoglicemia

Complessivamente, il tasso di incidenza delle ospedalizzazioni per ipoglicemia grave nell'intero periodo in studio è risultato pari a 5,33 per 1.000 persone-anno. La distribuzione dei tassi di incidenza in base all'anno di rilevazione è mostrata nella *Figura 2* dove si osserva un andamento temporale in costante diminuzione; in particolare nel 2003 l'incidenza di ipoglicemia grave era di 7,40 per 1.000 persone-anno, mentre nel 2010 tale stima raggiungeva il 4,26 per 1.000 persone - anno con una diminuzione pari al 42%.

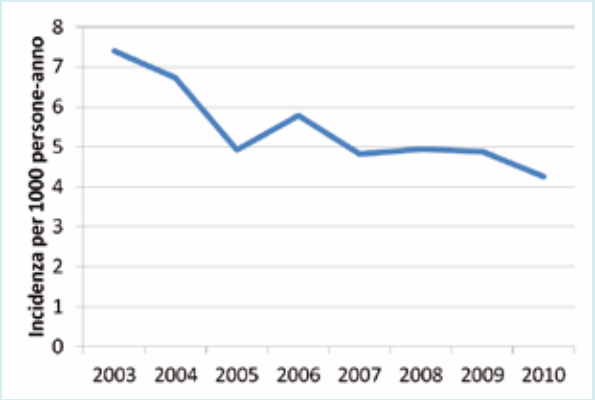


Figura 2. Incidenza di ospedalizzazioni associate a ipoglicemia nel periodo 2003 - 2010.

Tabella 1. Frequenza delle diagnosi principali segnalate in associazione alla diagnosi di ipoglicemia quando questa viene riportata come diagnosi secondaria.

Diagnosi principale	N (%)
Malattie del sistema circolatorio	1.646 (26,68%)
Malattie dell'apparato respiratorio	532 (8,62%)
Malattie dell'apparato digerente	524 (8,9%)
Tumori	464 (7,52%)
Malattie del sistema genitourinario	461 (7,52%)
Traumatismi e avvelenamenti	440 (7,18%)
Malattie endocrine, nutrizionali, metaboliche e disturbi immunitari	420 (6,81%)
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	348 (5,68%)
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	341 (5,56%)
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	353 (5,72%)
Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo	293 (4,78%)
Disturbi psichici	118 (1,91%)
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	103 (1,67%)
Malattie infettive e parassitarie	31 (0,51%)
Complicanze della gravidanza del parto e del puerperio	17 (0,28%)
Malformazioni congenite	5 (0,08%)
Classificazione supplementare dei fattori che influenzano lo stato di salute e il ricorso ai servizi sanitari (chemioterapia, problemi relativi agli arti e altri problemi,..)	74 (1,21%)

Il decremento osservato nella popolazione complessiva si osserva anche nelle diverse fasce di età, ma è molto più evidente nei soggetti con età inferiore ai 40 anni e negli ultraottantenni, sebbene fra i più giovani e fra i più anziani i tassi di incidenza permangano marcatamente più elevati rispetto alle fasce di età intermedie (*Figura 3*).

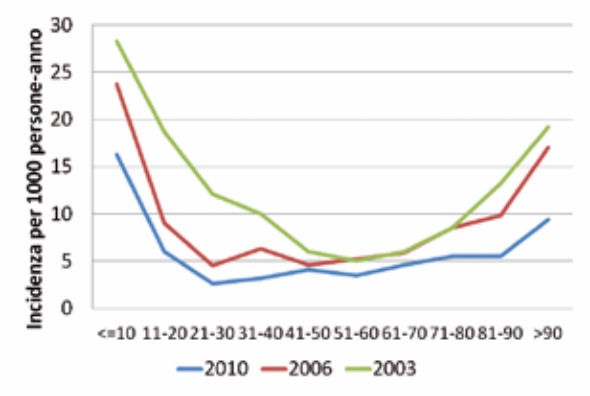


Figura 3. Andamento dei tassi di incidenza delle ospedalizzazioni per ipoglicemia negli anni 2003, 2006 e 2010 in base all'età.

Tuttavia se si considera il contributo percentuale delle diverse classi di età al numero totale di ricoveri associati a ipoglicemia, la quota di eventi più elevata si registra tra i 60 e gli 80 anni (*Figura 4*). Confrontando il primo anno di osservazione con l'ultimo anno disponibile, si può notare come il contributo percentuale al numero totale di ipoglicemie sia aumentato per le fasce di età 41 - 70 anni, mentre si è ridotto in misura sostanziale per le fasce di età più avanzata.

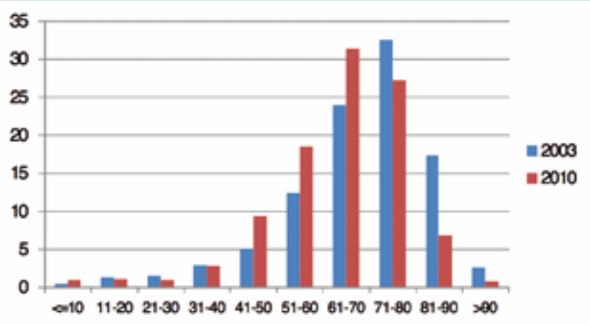


Figura 4. Distribuzione percentuale delle ospedalizzazioni per ipoglicemia in relazione alle fasce di età: confronto fra gli anni 2003 e 2010.

Ipoglicemia in relazione ai profili prescrittivi e al tipo di diabete

Il 92% dei pazienti ospedalizzati per ipoglicemia grave risultava essere affetto da diabete di tipo 2. Complessivamente, a prescindere dal tipo di diabete, il 49% dei soggetti ricoverati per ipoglicemia era in trattamento con soli ipoglicemizzanti orali (IO), mentre il 51% era in trattamento con insulina in associazione o meno con IO. Fra i soggetti con diabete di tipo 2, il 51% era in trattamento con soli IO (41% con secretagoghi, 10% con altri IO), mentre il 49% era in trattamento con insulina associata o meno a IO (*Figura 5*).

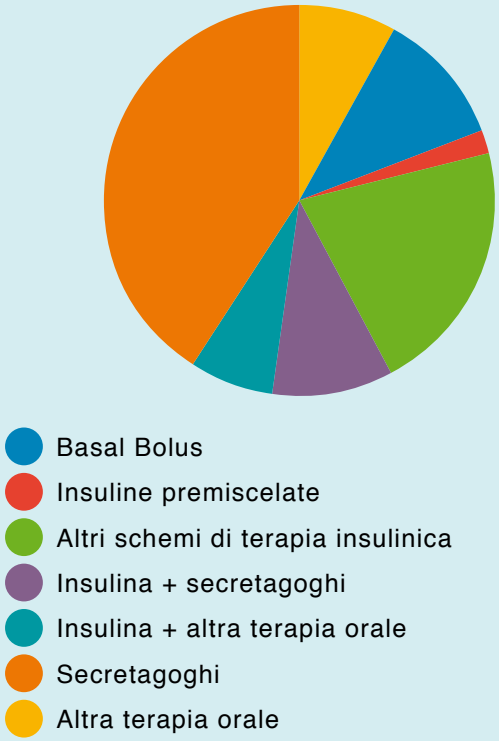


Figura 5. Prevalenza di utilizzo dei diversi trattamenti nei soggetti con diabete di tipo 2 ricoverati per ipoglicemia.

In particolare, il 10% dei casi era in trattamento con insulina+secretagoghi. L'analisi dei trend temporali documenta una riduzione percentuale dei casi di ipoglicemia legati all'uso di secretagoghi ed un incremento di quelli legati a terapia insulinica (*Figura 6*).

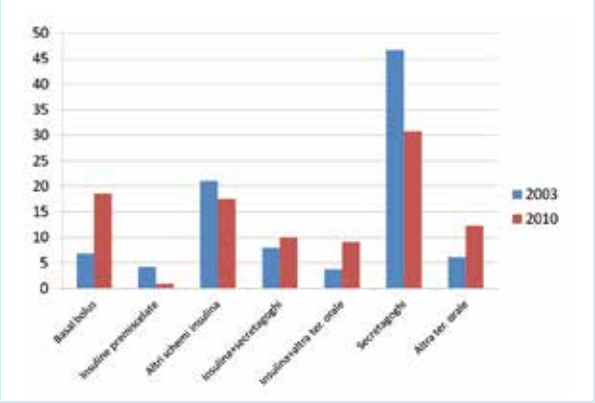


Figura 6. Prevalenza di utilizzo dei diversi trattamenti nei soggetti con diabete di tipo 2 ricoverati per ipoglicemia: confronto 2003 - 2010.

Durata di degenza associata alle ipoglicemie gravi

La durata di degenza mediana relativa alle ospedalizzazioni per ipoglicemia grave è risultata pari a 7 giorni (range interquartile 4-11 giorni). Tuttavia, in base al tipo di diagnosi, principale o secondaria, la durata varia da una mediana di 6 (range interquartile 3-10) ad una di 8 giorni (range interquartile 4-13), rispettivamente. Anche il tipo di diabete determina una sostanziale differenza nella durata mediana: 5 giorni (range interquartile 2,5-10) nei soggetti con diabete di tipo 1 e 7 giorni (range interquartile 4-11) nel diabete di tipo 2. Le durate medie delle degenze rispetto all'età mostrano una netta separazione, con durate medie sotto i cinque giorni fino ai 40 anni di età, e di 8-10 giorni nelle fasce successive.

Costi associati alle ipoglicemie grave

Complessivamente, nel periodo compreso tra il 2003 e il 2010 il costo complessivo relativo alle ospedalizzazioni associate a ipoglicemia ammontava a 31.256.985 euro. Nonostante si sia verificata una diminuzione nel numero degli eventi, i costi sono tuttavia aumentati durante il periodo in esame con un incremento sostanziale nel 2006 che rimane tuttavia stabile negli anni successivi (*Figura 7*).

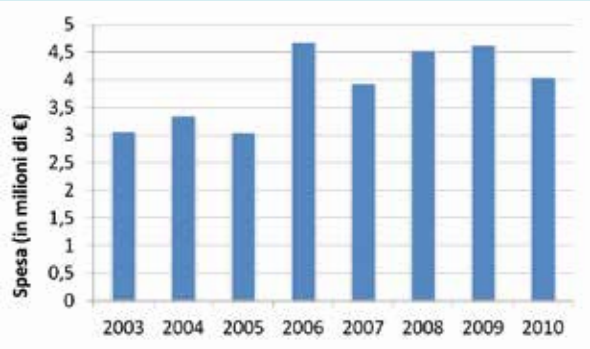


Figura 7. Costi complessivi relativi alle ospedalizzazioni associate a ipoglicemia negli anni di osservazione.

Il costo medio per ricovero per l'intero periodo è di 3.016 euro, mentre quello relativo all'anno 2010 è pari a 3.374 euro. Nel 2010, se l'evento "ipoglicemia" era stato segnalato come diagnosi principale il costo medio del ricovero è risultato pari a di 2.883 euro, mentre se segnalato in diagnosi secondaria il costo era di 3.677 euro. Sull'intero periodo, il costo medio di una ospedalizzazione nel diabete di tipo 1 è risultato pari a 2.931 euro, mentre quello correlato al diabete di tipo 2 è di poco superiore (€ 3.033). L'importo medio più elevato si osserva per le ipoglicemie registrate nei pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con lo schema terapeutico Basal Bolus (€ 3.574), mentre il più basso è stato quello relativo ai soggetti in terapia orale (€ 2.901).

Conclusioni

L'analisi di archivi amministrativi ha permesso di quantificare il fenomeno delle ospedalizzazioni associate alle ipoglicemie ed i costi correlati. Nel corso di 8 anni si sono registrati in Puglia oltre 10.000 ricoveri, con un tasso di incidenza pari a 5,33 per 1.000 persone-anno. È tuttavia da sottolineare una riduzione progressiva dell'incidenza, passata dal 7,4 per 1.000 nel 2003 al 4,26 del 2010. La riduzione più marcata si è avuta fra il 2005 e il 2006, in coincidenza con l'introduzione degli analoghi lenti dell'insulina, avvenuta nel giugno 2005. Inoltre, si è assistito nel corso degli anni ad una drastica riduzione dei casi di ricovero fra i più giovani e fra i più anziani, che rimangono le categorie più fragili, come attestano i tassi di incidenza marcatamente più elevati. D'altra parte, non si documentano miglioramenti della stessa entità nella fascia di età intermedia, che contribuisce in modo preponderante alle ospedalizzazioni per ipoglicemia. In particolare, oltre il 50% dei casi riguarda soggetti di età compresa fra i 50 e gli 80 anni.

Lo studio dimostra come meno della metà dei casi venga segnalato in diagnosi principale, mentre più spesso l'ipoglicemia è riportata come diagnosi associata ad altre patologie che interessano principalmente il sistema circolatorio.

Tuttavia, una quota rilevante delle patologie segnalate in diagnosi principale può essere direttamente correlata all'evento ipoglicemico come le fratture o contusioni, i sintomi quali difficoltà nell'andatura, shock, sincope e collasso o le malattie degli organi di senso come la perdita dell'udito o i disturbi all'orecchio. Non è tuttavia da escludere che l'ipoglicemia sia un fenomeno successivo ad un altro evento, come quello cardiovascolare, o indicatore di una condizione clinica particolarmente grave, come nel caso dell'associazione con patologie oncologiche. La coesistenza di altre condizioni ha un impatto anche sulla durata della degenza; quando l'ipoglicemia infatti viene riportata in diagnosi secondaria, la durata è in media di 2-3 giorni superiore alla durata dell'ospedalizzazione in cui la causa principale di ricovero è rappresentata proprio dall'ipoglicemia.

Lo studio ha anche permesso di associare a ciascun episodio la terapia antidiabetica prescritta prima dell'evento, evidenziando come in una elevata percentuale di casi i soggetti fossero in trattamento con farmaci secretagoghi (sulfaniluree o glinidi). L'uso elevato di sulfaniluree in soggetti anziani, anche in caso di marcata riduzione della funzionalità renale, è stato recentemente evidenziato dall'iniziativa Annali AMD[15] e solleva il problema dell'appropriatezza prescrittiva nell'anziano fragile. Da questo punto di vista è incoraggiante notare come siano diminuiti visibilmente gli eventi in pazienti trattati con sulfoniluree in associazione o meno all'insulina. L'incremento relativo che si osserva nel corso del periodo

di osservazione delle ipoglicemie gravi nei pazienti in trattamento insulinico multiiniettivo è da attribuire all'aumento d'uso che tale schema insulinico ha subito nel corso degli anni.

La durata mediana di degenza nel campione analizzato è risultata di 7 giorni, non dissimile da quella riscontrata in altri Paesi[16,17]. È da notare la marcata differenza in relazione all'età che ribadisce il peso preponderante dei soggetti anziani sul consumo di risorse legato alle ipoglicemie.

I costi associati sono considerevoli: il costo medio di una ospedalizzazione per ipoglicemia grave è di 3.016 euro, non dissimile dal costo medio annuale di una persona con diabete[18,19]; in altre parole, una ospedalizzazione per ipoglicemia costa al Sistema Sanitario Nazionale tanto quanto l'assistenza per un intero anno di una persona con diabete. Rapportando tali dati riferiti alla regione Puglia all'intero territorio italiano, in cui si calcola vi siano 3,3 milioni di persone affette da diabete, si può stimare che in un anno vi siano circa 18.000 ricoveri per ipoglicemia grave con una spesa complessiva di circa 54 milioni di euro l'anno. Da sottolineare infine che i costi calcolati sono quelli relativi alla sola ospedalizzazione, e non includono le prestazioni fornite in Pronto Soccorso e i costi indiretti legati alla disabilità o alla perdita di lavoro. È inoltre verosimile che i dati siano sottostimati, a causa del non riconoscimento dell'ipoglicemia come fattore scatenante di una serie di eventi che portano al ricovero in ospedale.

In conclusione, le ipoglicemie gravi che portano al ricovero, nonostante in diminuzione, rimangono un importante problema nella gestione del paziente con diabete, sia in termini clinici che di consumo di risorse. Una quota importante di questi episodi potrebbe essere evitata migliorando l'appropriatezza prescrittiva, soprattutto nelle categorie più fragili, e attivando programmi educativi specifici rivolti sia ai pazienti che agli operatori sanitari, al fine di aumentare il livello di consapevolezza su tale complicanza, ancora sottovalutata nelle sue conseguenze e spesso misconosciuta.

Bibliografia

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; *329*:977-86.
2. Holman RR et al. 10 - Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; *359*:577-89.
3. Barnett AH et al. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010; *64*:1121-9.
4. Leiter LA et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes* 2005; *29*:186-92.
5. Pollack MF et al. Patient - reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; *87*:204-10.
6. Frier BM et al. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; *34(Suppl. 2)*:S132-7.
7. Strachan MW et al. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; *7*:108-14.
8. Halimi S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010; *36(Suppl. 3)*:S75-S83.
9. Berlie HD et al. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2010; *44*:712-7.
10. Amiel SA et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; *25*:245-54.
11. Leese GP et al. for the DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; *26*:1176-80.
12. Brod M et al. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 2011; *14*:665-71.
13. Budnitz DS et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; *365*:2002-12.
14. D'Ettorre A. ReClust: technical report [Internet] Available from, http://easi.negrisud.it/software/reclust/index.html; 2012 [Accessed 02.05.12].
15. Boemi M et al. Le monografie degli Annali AMD 2011: gli anziani con diabete. Editrice Kino, 2012. http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf
16. Hammer M et al. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009; *12*:281-90.
17. Brito - Sanfiel M et al. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; *10*:649-60.
18. De Berardis G et al. DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; *22*:605-12.
19. Marchesini G et al. ARNO Working Group. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; *21*:339-46.

L'ipoglicemia nel profilo beneficio/rischio degli ipoglicemizzanti orali

FRANCESCO NONINO
Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sociale e Sanitaria, Regione Emilia Romagna

MAURO MISELLI
Consulente FCR

Nei pazienti con diabete di tipo 2, quando la sola modifica degli stili di vita non è più sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, la metformina rappresenta il farmaco di prima scelta. Numerosi studi clinici condotti su migliaia di pazienti ne hanno evidenziato un rapporto beneficio/rischio molto positivo: in monoterapia è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari, è associata a ridotta incidenza di ipoglicemie e non causa aumento del peso corporeo. Nei casi in cui la metformina non consente di raggiungere o mantenere un adeguato target di emoglobina glicosilata (HbA1c), le alternative terapeutiche orali disponibili sono rappresentate da sulfaniluree, metiglinidi (repaglinide), glitazoni e inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP - 4i).

Tra i possibili rischi associati alla terapia con gli ipoglicemizzanti orali il più comune è l'ipoglicemia, la cui frequenza è condizionata da molti fattori, tra cui il tipo di farmaco assunto; classi di farmaci diverse espongono infatti a diversi rischi di sviluppare una ipoglicemia. Clinicamente gli episodi ipoglicemici possiedono uno spettro di gravità molto variabile che va da lievi episodi paucisintomatici che la persona con diabete è in grado di risolvere da sola, fino a importanti segni neurologici e grave compromissione dello stato di coscienza (coma ipoglicemico) potenzialmente fatale. Anche escludendo questi casi di estrema gravità, fortunatamente molto rari, è difficile produrre stime precise sulla incidenza degli episodi ipoglicemici tra le persone con diabete in trattamento con farmaci orali. I singoli studi clinici, infatti, non sempre possiedono caratteristiche metodologiche adeguate a identificare queste differenze, e anche le analisi cumulative dei risultati di più studi non consentono di quantificarle con precisione.

Frequenza e gravità delle ipoglicemie

Un primo problema che si presenta ad una analisi della letteratura biomedica è la definizione di ipoglicemia.

Negli studi clinici gli episodi ipoglicemici vengono di solito distinti in "*gravi*" e "*lievi*" a seconda che le manifestazioni associate al calo di glicemia richiedano o meno l'intervento di terzi per assistere la persona colpita. Questa distinzione, anche se funzionale per la conduzione di uno studio clinico, è molto approssimativa e non consente altro che una valutazione grossolana e imprecisa, sia dal punto di vista qualitativo che numerico. La definizione di ipoglicemia grave consente di identificare una tipologia di eventi abbastanza circoscritta, anche se molto variabile in termini di gravità clinica (la presenza di un "intervento di terzi" può indicare un lieve malore passeggero che si risolve con una visita medica domiciliare, così come un episodio più grave e non rapidamente reversibile che richiede un ricovero ospedaliero). Al contrario, il concetto di "episodio ipoglicemico lieve" può indicare una notevole varietà di manifestazioni cliniche, e soprattutto non è identificabile se non attraverso una segnalazione spontanea del paziente e, se non si accompagna ad una auto-valutazione strumentale della glicemia, diventa particolarmente vaga e approssimativa. Per di più, esaminando la letteratura scientifica, si vede che la definizione di ipoglicemia cambia da studio a studio, e le differenze che più comunemente si riscontrano riguardano proprio la presenza o meno di una verifica strumentale mediante auto-monitoraggio glicemico e la soglia glicemica al di sotto della quale si definisce l'ipoglicemia, spesso molto diversa da uno studio all'altro[1]. Ciò rende difficile confrontare dati provenienti da studi diversi, soprattutto se si vogliono ottenere delle stime quantitative.

Un altro fattore importante è la frequenza con cui le ipoglicemie si verificano tra le persone in terapia con ipoglicemizzanti orali. Poiché gli eventi sono relativamente rari, è necessario disporre di campioni numerosi seguiti per molto tempo prima di poterne osservare un numero che consenta di calcolare stime precise. Gli studi clinici, invece, vengono realizzati con un numero di partecipanti finalizzato a stime di efficacia basate sulle variazioni della glicemia, un evento che si verifica subito dopo l'inizio della terapia, spesso con follow up di durata inferiore a un anno, non adeguati a identificare eventi poco comuni nel corso di una malattia cronica come il diabete.

Un modo per superare - almeno in parte - queste incertezze è di fare riferimento a dati relativi alle monoterapie

e alle sole ipoglicemie gravi che, essendo definite dalla presenza di un intervento medico, costituiscono un indicatore di esito non condizionato della soggettività di qualsiasi definizione sintomatologica o laboratoristica.

Sulfanilureee e metiglinidi

Le sulfaniluree e le metiglinidi (repaglinide) risultano più frequentemente associate alla comparsa di ipoglicemie per il loro specifico meccanismo d'azione (stimolano la secrezione di insulina). L'impatto delle sulfaniluree in monoterapia sulla incidenza delle ipoglicemie totali si può stimare in una differenza nel rischio assoluto tra il 5% e il 10% rispetto a metformina, glitazioni e DDP - 4i[2].
Il rischio di ipoglicemia varia all'interno della classe ed è massimo con clorpropamide e glibenclamide che hanno una durata d'azione prolungata (sino a 60 ore) rispetto a composti come gliquidone, glipizide e gliclazide che hanno una durata d'azione più breve (massimo 24 ore). Clorpropamide e glibenclamide comportano un aumento del 52% del rischio relativo rispetto alle altre sulfaniluree[3,4]. L'ipoglicemia causata dalle sulfaniluree a lunga durata d'azione, soprattutto negli anziani con abitudini alimentari irregolari o con copatologie come l'insufficienza renale o epatica, può essere più complessa da trattare della ipoglicemia indotta da insulina[5].
Una recente revisione sistematica, con relativa metanalisi, di 22 RCT che hanno confrontato le sulfaniluree con i DDP - 4i indica che l'incidenza complessiva di ipoglicemia è compresa tra 5,9% e 10% per l'intera classe; le ipoglicemie gravi hanno interessato solo lo 0,8% dei pazienti[6]. Tra le sulfaniluree, la gliclazide è risultata la meno frequentemente responsabile di ipoglicemie lievi - moderate (1,4%) e gravi (0,1%)[3]. La minore propensione a causare ipoglicemia era già emersa in uno studio comparativo della durata di 6 mesi, realizzato su 845 pazienti con diabete di tipo 2, in cui la gliclazide a rilascio modificato in monosomministrazione giornaliera (cessione inizialmente rapida e successivamente costante) si era associata ad una riduzione del 50% dei casi di ipoglicemia lieve rispetto alla glimepiride anch'essa in un'unica somministrazione/die (3,7% *vs* 8,9%), a fronte di un controllo glicemico simile. Nello studio non erano stati osservati episodi di ipoglicemia grave con nessuno dei due farmaci[7]. Tutte le sulfaniluree presentano un elevato legame con le proteine plasmatiche e il loro spiazzamento dai siti di legame da parte di altri farmaci fortemente legati alle proteine potrebbe essere alla base degli episodi di ipoglicemia grave[8].
I derivati della metiglinide come la repaglinide (la nateglinide non è in commercio in Italia) sono secretagohi ad azione rapida e ad emivita breve. Quando assunta 15 minuti prima di un pasto, la repaglinide provoca un pronto rilascio di insulina; l'effetto dura per circa 3 ore, all'incirca quanto la durata della digestione. L'incidenza totale di episodi di ipoglicemia con la repaglinide è in linea con quanto osservato con le sulfaniluree (escluse clorpropamide e glibenclamide)[2].
Una metanalisi Cochrane di 72 RCT che hanno confrontato una sulfanilurea in monoterapia verso placebo o verso

altri ipoglicemizzanti orali su più di 22.500 pazienti dimostra che non vi sono differenze significative tra sulfaniluree e metiglinidi nell'insorgenza delle ipoglicemie gravi[9].
Tra gli studi osservazionali, non sono molti quelli prospettici che hanno operato una distinzione analitica tra diversi gradi di gravità degli eventi ipoglicemici. Uno dei più grandi trial sul diabete mellito tipo 2 mai realizzati, lo UKPDS, ha valutato la frequenza annuale degli episodi ipoglicemici in oltre 5.000 pazienti di età compresa tra 25 e 65 anni trattati con insulina, metformina (se sovrappeso) o sulfaniluree in monoterapia, seguiti per 6 anni. I partecipanti sono stati stratificati sulla base della concentrazione di HbA1c e delle caratteristiche degli episodi ipoglicemici. Escludendo gli episodi transitori che non compromettono l'autonomia funzionale, solamente il 2,5% dei pazienti ha riportato almeno un episodio ipoglicemico all'anno, ma se si considerano solo gli episodi più gravi (che richiedono aiuto di terzi o che richiedono intervento medico, secondo la definizione dello studio) la proporzione diviene molto bassa (0,55%). Come era prevedibile, la frequenza annua degli episodi ipoglicemici è maggiore nei pazienti trattati con insulina (3,8%) rispetto ad altre classi di farmaci (sulfaniluree 1,2%, metformina 0,3%), e nei pazienti con livelli di HbA1c più elevati, che devono fare ricorso a terapie più aggressive per il controllo dei valori glicemici[10]. L'incidenza di ipoglicemia grave è risultata strettamente correlata alla durata della malattia; nello studio, gli eventi gravi sono comparsi nei pazienti con diabete da oltre 9 anni[11].
In un altro studio osservazionale retrospettivo, l'unico ad avere stratificato l'incidenza degli eventi per singolo farmaco in uso, tra i 7.687 diabetici seguiti per un anno, i casi di ipoglicemia grave nei pazienti trattati con una

sulfanilurea sono stati pari a 0,9 eventi/100 pazienti/anno (*vs* 0,05% con metformina e 11,8% con insulina)[12].

Glitazoni

Se si considerano solamente gli studi randomizzati controllati (RCT) di maggiore durata nei quali il farmaco viene utilizzato in monoterapia, l'incidenza di ipoglicemie gravi con i glitazoni è molto bassa. L'RCT in doppio cieco ADOPT, ha confrontato l'efficacia di rosiglitazione, metformina e glibenclamide, in termini di tempo all'insuccesso del trattamento ("*durability*") in 4.360 pazienti di nuova diagnosi. Durante i 4 anni di durata dello studio, eventi ipoglicemici gravi si sono verificati nello 0,1% dei diabetici trattati con rosiglitazone e nello 0,6% di quelli trattati con glibenclamide[13]. Nello studio PROactive, nel corso di 3 anni di osservazione, l'incidenza di ipoglicemie gravi nei diabetici trattati con pioglitazone è stata dello 0,8% *vs* 0,5% con placebo[14].

DDP - 4i

Un aspetto interessante dei DPP - 4i è il loro meccanismo d'azione non propriamente "ipoglicemizzante", quanto "anti-iperglicemizzante". Poiché la loro azione di stimolo alla secrezione insulinica è glucosio-dipendente, questi farmaci determinano un rischio di ipoglicemia inferiore rispetto ad altri ipoglicemizzanti, soprattutto secretagoghi come sulfaniluree e repaglinide.
I dati degli RCT hanno confermato che l'uso dei DDP - 4i si associa a una bassa frequenza di ipoglicemie. In una metanalisi di 12 RCT di confronto tra ipoglicemizzanti in monoterapia su oltre 13.800 pazienti, i casi di ipoglicemia grave hanno avuto una incidenza dello 0,09% con un DDP - 4i (6 casi su 6.615 pazienti), 0,06% con metformina (1 caso su 1.647 pazienti), 1,3% con una sulfanilurea (51 casi su 3.873 pazienti), 0% con pioglitazone (nessun caso su 445 pazienti)[15]. Lo studio SAVOR - TIMI 53 ha confrontato l'incidenza di eventi macrovascolari (decesso, infarto miocardico e ictus) associati ad una strategia terapeutica standard, con una strategia che prevedeva l'aggiunta di saxagliptin rispetto a placebo in pazienti diabetici con una storia di eventi cardiovascolari o ad alto rischio cardiovascolare. Nel braccio saxagliptin si è osservata una incidenza inaspettatamente elevata di episodi ipoglicemici totali (15,3% dei pazienti ha avuto almeno una ipoglicemia *vs* 13,4% nel braccio placebo) e "maggiori", che cioè hanno richiesto l'intervento di terzi (2,1% *vs* 1,7% del braccio placebo), con differenze statisticamente significative in entrambi i casi. Lo studio assume particolare importanza in quanto dotato delle caratteristiche mancanti a tutti gli studi precedenti: le grandi dimensioni (ha arruolato 16.492 pazienti con diabete di tipo 2) e la lunga durata (2,1 anni)[16].

Revisioni sistematiche

Le revisioni sistematiche della letteratura che cumulano i risultati di numerosi singoli studi mostrano che le ipoglicemie gravi, per tutti i farmaci orali per il diabete, sono piuttosto rare, e poiché in molti studi, specie se di durata limitata e/o con campioni poco numerosi, non vengono registrati eventi, non è possibile ottenere stime precise e attendibili. Una revisione sistematica curata dall'Agenzia Sanitaria Canadese[1] (con aggiornamento bibliografico al 2009) che ha incluso 49 studi randomizzati controllati con confronti "testa-a-testa" tra farmaci ipoglicemizzanti, mostra che le ipoglicemie gravi (che cioè richiedono un intervento di terzi) rappresentano circa il 2% di tutti gli episodi ipoglicemici, e in 44 su 50 bracci di trattamento valutati il numero di eventi gravi è zero.

Ipoglicemie ed eventi cardiovascolari

La malattia cardiovascolare è la principale causa di decesso nelle persone con diabete e costituisce il principale obiettivo terapeutico dei trattamenti volti a correggere l'iperglicemia. D'altra parte esistono presupposti biochimici e patogenetici che anche le ipoglicemie associate a questi trattamenti potrebbero costituire un fattore di rischio per eventi cardiovascolari. Questo aspetto è di estrema importanza, anche in considerazione del fatto che trattamenti intensivi mirati a uno stretto controllo glicemico non sempre hanno mostrato una riduzione della frequenza di eventi macrovascolari.
L'importanza prognostica degli episodi ipoglicemici in relazione alla loro gravità clinica e il possibile legame tra ipoglicemie ripetute e rischio cardiovascolare sono aspetti molto dibattuti in ambito diabetologico. Dato per scontato che una ipoglicemia grave, con necessità di intervento medico, sia un evento da evitare in ogni caso, in molti si chiedono se sia lecito considerare gli episodi ipoglicemici lievi e paucisintomatici come trascurabili e privi di implicazioni prognostiche. Prendendo in esame le evidenze scientifiche a nostra disposizione è neces-

sario fare alcune considerazioni generali, innanzitutto sulle caratteristiche delle popolazioni degli studi: nelle persone con diabete il rischio di eventi ischemici macro - e microvascolari (le principali e più temibili complicanze della malattia diabetica) aumenta con la durata di malattia, parallelamente alla necessità di ricorrere a schemi terapeutici più aggressivi che aumentano il rischio di ipoglicemie. È quindi logico, nelle popolazioni più seriamente interessate dalla malattia, aspettarsi una maggiore frequenza di eventi ischemici e allo stesso tempo una maggiore frequenza di ipoglicemie. Come già accennato precedentemente, le ipoglicemie sono globalmente rare tra i pazienti trattati con farmaci ipoglicemizzanti orali e anche gli eventi cardiovascolari sono poco comuni.

Studi prospettici hanno osservato che il 7,2% dei pazienti ad alto rischio dopo 2-3,5 anni[16,19] e il 10,6% dopo 5 anni[18] presenta un evento cardiovascolare. Ciò rende difficile raccogliere un numero di eventi (ipoglicemici e cardiovascolari) sufficientemente grande da consentire una misura di associazione precisa, a meno di reclutare campioni molto numerosi, seguendoli per periodi lunghi, dell'ordine di anni. Inoltre, la già accennata eterogeneità con cui vengono definiti gli episodi ipoglicemici da studio a studio rende difficile calcolare stime precise, anche facendo ricorso alle metanalisi.

L'ipoglicemia acuta determina nell'organismo una risposta adrenergica con effetti sul sistema cardiovascolare, con aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica e modificazioni della ripolarizzazione cardiaca (soprattutto allungamento dell'intervallo QT). Tali modificazioni, per quanto costituiscano una risposta fisiologica alla ipoglicemia e siano ben tollerate dall'organismo sano, potrebbero precipitare un evento ischemico e perfino una morte improvvisa nella persona con diabete, soprattutto se già portatrice di una cardiopatia ischemica cronica[17].

Ovviamente non è semplice stabilire con certezza nel singolo caso se un episodio ischemico è stato causato da una improvvisa ipoglicemia, dato che sarebbe necessario un monitoraggio glicemico ed elettrocardiografico del paziente. È possibile d'altro canto esaminare le casistiche e cercare eventuali nessi di associazione tra ipoglicemie ed eventi cardiovascolari su grandi numeri, ma in questo senso i dati sono purtroppo discordanti. I più grandi studi che hanno esaminato la frequenza di eventi cardiovascolari nel diabete (ADVANCE, ACCORD e VADT, con quasi 24.000 pazienti inclusi in totale) mostrano che - rispetto a un approccio clinico meno stringente - uno stretto controllo della glicemia non produce effetti significativi, né sugli endpoint cardiovascolari, né sulla mortalità da cause cardiovascolari, sebbene la frequenza degli episodi ipoglicemici gravi sia stata sensibilmente più elevata in tutti i bracci degli studi sottoposti a un controllo glicemico più rigoroso[18-20]. Lo studio ACCORD è stato sospeso prematuramente per eccesso di mortalità nel braccio sottoposto a un controllo intensivo della glicemia e una delle ipotesi possibili è che il maggior numero di decessi possa essere stato anche in relazione a una maggiore frequenza di ipoglicemie gravi. La mortalità grezza annuale era più alta tra i pazienti che avevano avuto almeno un episodio ipoglicemico grave rispetto a chi non lo aveva avuto, sia nel braccio sottoposto a management intensivo della glicemia (2,8% *vs* 1,2%), sia in quello di controllo (3,7% *vs* 1,0%); tuttavia, considerando in entrambi i bracci solo i pazienti che avevano avuto una ipoglicemia grave, la mortalità era più alta nel gruppo di controllo. Pertanto i ricercatori del gruppo ACCORD hanno concluso che gli episodi ipoglicemici gravi non spiegavano le differenze di mortalità che hanno portato alla interruzione dello studio[19,17]. Lo studio VADT invece ha mostrato che il verificarsi di un grave episodio ipoglicemico è un importante predittore di decesso per cause cardiovascolari[20]. Nello studio ADVANCE si è osservata complessivamente una minore incidenza di episodi ipoglicemici gravi rispetto agli altri due studi, e nessuna differenza in termini di mortalità globale o cardiovascolare tra braccio intensivo e braccio standard. Sebbene le ipoglicemie gravi siano state fortemente associate a complicanze micro - e macrovascolari e al decesso (per cause cardiovascolari e non), gli autori non hanno riscontrato uno stretto nesso temporale tra ipoglicemia ed eventi, né un effetto dose-risposta tra gravità della ipoglicemia e il verificarsi dell'evento, pertanto concludono che la ipoglicemia potrebbe essere un marker di vulnerabilità, piuttosto che un fattore causale di esiti cardiovascolari[18]. Non va dimenticato che in questi studi una sostanziale percentuale di pazienti era sottoposta a terapia con insulina, che comporta un maggior rischio di eventi ipoglicemici rispetto agli ipoglicemizzanti orali. Tuttavia, anche considerando solo gli studi su questi ultimi, i dati non forniscono risposte chiare e univoche. In particolare, i farmaci incretino-simili DPP - 4i, come precedentemente ricordato, presentano un aspetto innovativo rispetto ad altre classi di ipoglicemizzanti orali in relazione al loro meccanismo d'azione "antiiperglicemizzante", spesso enfatizzato in relazione ad una presunta minore propensione a causare ipoglicemia rispetto ad altri ipoglicemizzanti, soprattutto secretagoghi come sulfaniluree e repaglinide. Due recenti studi randomizzati controllati con placebo, con l'obiettivo di valutare la frequenza di eventi cardiovascolari associata all'aggiunta di alogliptin e saxagliptin alla terapia usuale in pazienti diabetici con storia di eventi cardiovascolari o ad alto rischio cardiovascolare, non hanno dimostrato differenze tra i due gruppi[21,16]. Inoltre, nel già citato studio SAVOR - TIMI 53, l'uso di saxagliptin si è associato ad una incidenza inaspettatamente elevata di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (3,5% *vs* 2,8% nel braccio placebo), il cui meccanismo causale non è chiaro.

Tralasciando i dati relativi alle ipoglicemie e considerando l'efficacia dei farmaci studiati, è sconcertante notare come, pur seguendo per lungo tempo un alto numero di pazienti (complessivamente oltre 20.000) ad alto rischio, non si notino differenze riguardo a un endpoint che dovrebbe essere - prima che un indicatore di sicurezza - il

principale indicatore di efficacia dei farmaci per la cura del diabete, molto più importante e clinicamente rilevante della variazione della glicemia.

Conclusioni

Gli episodi ipoglicemici sono il più comune tra i possibili eventi avversi della terapia con tutti i farmaci ipoglicemizzanti utilizzati nel diabete mellito. I farmaci più efficaci nel raggiungere un controllo glicemico ottimale, come ad esempio l'insulina, sono anche quelli con un maggiore rischio di ipoglicemia.

Anche per i farmaci ipoglicemizzanti orali, inclusi quelli incretino - simili di più recente introduzione sul mercato, i dati disponibili dagli studi di maggiori dimensioni mostrano che l'evento indesiderato più frequente è la ipoglicemia. Pur mostrando differenze tra una classe e l'altra di farmaci, tali eventi sono globalmente rari, e quelli che richiedono un intervento medico sono estremamente infrequenti, tanto che non è possibile stimare con precisione la loro reale frequenza, pur disponendo di dati su migliaia di pazienti da numerosissimi studi clinici e revisioni sistematiche.

Gli episodi ipoglicemici sono più frequenti tra le persone con diabete associato a malattia cardiovascolare ed esistono presupposti biochimici e fisiopatologici per sospettare che il loro ripetersi nel tempo, indipendentemente dalla estrinsecazione clinica, possa danneggiare le cellule miocardiche. Non disponiamo tuttavia di dati epidemiologici sufficienti a stabilire se vi sia un nesso di causa tra ipoglicemie (soprattutto se lievi) ed eventi vascolari ischemici.

Dati recenti su popolazioni di grandi dimensioni ad alto rischio cardiovascolare non mostrano differenze a lungo termine nella frequenza di eventi macrovascolari tra pazienti trattati con DPP - 4i e con placebo, pur mostrando una frequenza di episodi ipoglicemici non inferiore a quanto già osservato in altre casistiche. Questo risultato, oltre che come successo in termini di sicurezza, può essere letto come un fallimento nel modificare il principale esito clinico a cui dovrebbe essere mirata la terapia del diabete, facendo nascere il sospetto che la maggiore sicurezza/tollerabilità enfatizzata riguardo ai farmaci di più recente introduzione abbia come contropartе una scarsa efficacia sugli esiti clinici, anche a fronte di una efficacia ipoglicemizzante non inferiore a quella dei farmaci di cui già disponiamo.

Il rischio di sviluppare ipoglicemia di per sé non è un elemento che può guidare la scelta tra diverse classi di ipoglicemizzanti orali nella terapia del diabete. Tale scelta dovrebbe essere personalizzata sulle caratteristiche del singolo paziente, valutandone il bilancio benefici/rischi in relazione a variabili cliniche, preferenze, stili di vita e aspetti socio - relazionali della singola persona, come ad esempio il tipo di occupazione, fattori sui quali eventuali episodi di ipoglicemia potrebbero avere ricadute individuali molto diverse.

Bibliografia

1. Canadian Agency for Drug and Technology in Health. CADTH Optimal Therapy Support. Second line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: systematic review and cost-effectiveness analysis. Volume 4. Issue 2. august 2010. www.cadth.ca.
2. Bolen S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; *147*:386-99.
3. Gangji AS et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycaemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; *30*:389-94.
4. Salas M and Caro JJ. Are hypoglycaemia and other adverse effects similar among sulphonylureas? *Ad Drug React Toxicol Rev* 2002; *21*:205-17.
5. Rowden AK, Fasano CJ. Emergency management of oral hypoglycemic drug toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 2007; *25*:347-56.
6. Schoman JE et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 Sept 12. doi:10.1002/dmrr.2470 [Epub ahead of print].
7. Schernthaner G et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; *34*:535-42.
8. Krentz AJ. Effetti indesiderati dei nuovi farmaci antidiabetici (Parte II). *Adverse Drug Reaction Bulletin* n. 164, Aprile 2005
9. Hemmingsen B et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30; *4*:CD009008.
10. Wright AD et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006; *20*:395-401.
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphanylureas or insulin compared with conventional treatment and risks of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998; *352*:837-53.
12. Leese GP et al. Frequency of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. A population study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; *26*:1176-80.
13. Kahan SE et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New Engl J Med* 2006; *355*:2427-32.
14. Dormandy J et al. Safety and tolerability of pioglitazopne in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; *32*:187-202.
15. Karagiannis T et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012 Mar 12; *344*:e1369. doi:10.1136/bmj.e1369.
16. Scirica BM et al. SAVOR - TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2013; *369*:1317-26.
17. Frier BM et al. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; *34(Suppl. 2)*:S132-7.
18. Zoungas S et al. for ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycaemia and risks of vascular events and death. *New Engl J Med* 2010; *363*:1410-8.
19. Ismail - Beigi F et al. For ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; *376*:419-30.
20. Duckworth W et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; *360*:129-39.
21. White WB et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2013; *369*:1327-35.

Gli studi randomizzati sono *"crudeli e immorali"*? Una risposta alla Fondazione Veronesi

NICOLA MAGRINI, GIULIO FORMOSO, ANNA MARIA MARATA, VITTORIO BASEVI
Area Valutazione del Farmaco, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia - Romagna
WHO Collaborating Centre in Evidence - Based Research Synthesis and Guideline Development

*La **Fondazione Umberto Veronesi**, attraverso un suo "Comitato Etico" ha pubblicato il 9 gennaio un documento che pone importanti dubbi sull'eticità degli studi randomizzati*[1]*. Tra i punti principali sollevati da questo Comitato: i soggetti del gruppo di controllo sarebbero discriminati perché sarebbero spesso sottoposti a trattamenti potenzialmente di efficacia inferiore, e sarebbero inoltre intesi come un mero mezzo per il raggiungimento di un obiettivo conoscitivo, e non invece anche come un fine in sé dell'intervento medico. Questo documento è stato prontamente ripreso da un articolo pubblicato il 10 gennaio sul Corriere della Sera (che è tra i partners della Fondazione), dal titolo piuttosto eloquente: "Immorali i test di nuovi farmaci su malati scelti a caso"*[2] *(un giudizio attribuito con virgolette al Professor Veronesi). L'articolo definisce la randomizzazione "un sistema crudele dal punto di vista morale".*

Il comitato della Fondazione che ha emesso il parere trattato in questo articolo non è un vero e proprio Comitato Etico, non occupandosi della valutazione ed eventuale approvazione di singoli studi. Non risulta chiaro quali siano i criteri per la composizione di questo comitato (che tipo di esperienze professionali debbano essere rappresentate). Come è indicato su un documento presente sul sito della Fondazione, "Compito del Comitato Etico sarà quello di dialogare con la Fondazione e con i ricercatori, favorendo la crescita di una coscienza critica, e insieme quello di porsi responsabilmente quali garanti terzi dei cittadini rispetto alle pratiche scientifiche, guidati dai principi fondamentali condivisi a livello internazionale e tenendo nella massima considerazione le differenze culturali"[3].
Proprio alla luce di queste affermazioni, sorprende che le critiche espresse dal documento della Fondazione non fossero sostenute da riferimenti bibliografici, neppure l'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki[4] quando a livello internazionale si richiede da tempo maggiore rigore nella ricerca clinica[5] e nella capacità di governo della ricerca[6], in altre parole più studi randomizzati e non meno[7].
Sul sito della Fondazione sono elencati i vari partners della Fondazione tra i quali Farmindustria, Pfizer, Novartis, Bracco, Kedrion, e dati i contenuti del documento ciò può configurare un potenziale conflitto di interessi.

Per l'intelligenza dell'uomo Veronesi e gli importanti contributi scientifici e assistenziali da lui dati all'oncologia rispondiamo a un imbarazzante documento da poco pubblicato dalla Fondazione Veronesi[1]. Perché imbarazzante? Per la somma di affermazioni esagerate e incoerenti, assenza di esempi e vaghezza di contenuti, scarsità dei riferimenti etici e bibliografici che creano, a nostro avviso, una discreta confusione sia sugli elementi essenziali dell'etica della randomizzazione sia sulla corretta relazione tra pratica clinica e studi clinici randomizzati.

Facciamo una breve premessa sull'ABC degli studi randomizzati (in inglese *Randomised Controlled Trials* o RCT) che rappresentano il principale o meglio l'unico metodo disponibile per valutare se un farmaco non miracoloso funziona, o meglio quanto è efficace su determinati esiti rispetto a un gruppo di controllo. Un gruppo di persone con una determinata patologia o condizione viene suddiviso in 2 gruppi con un meccanismo casuale (la randomizzazione): un gruppo riceve il miglior trattamento disponibile (lo standard di riferimento) o, in assenza di trattamenti efficaci, il placebo o anche nulla come nella pratica corrente (il gruppo di controllo); l'altro gruppo riceve un nuovo trattamento del quale si vuole valutare l'efficacia e la sicurezza (gruppo sperimentale). L'assegnazione casuale (o randomizzata) rende i due gruppi simili o del tutto sovrapponibili su grandi numeri (al di sopra di qualche centinaia) per tutte le loro caratteristiche e per tutti i

fattori prognostici (sia quelli noti che quelli non noti); le differenze osservate tra i due gruppi al termine del follow up sono da attribuire al diverso trattamento ricevuto. Un metodo semplice, empirico, che per il fatto di togliere al medico e al paziente la facoltà di affidarsi a una scelta personale può risultare poco intuitivo e anche poco "individualizzato".

La ricerca si fa per dare risposte alle incertezze (se no perché si fa?)

Il documento della Fondazione Veronesi afferma che negli studi clinici randomizzati i pazienti assegnati al gruppo di controllo sono sottoposti a trattamenti obsoleti, e inoltre che le attuali modalità di utilizzo di questo disegno di studio possono determinare ritardi nella disponibilità di nuovi trattamenti efficaci, in genere migliori e preferibili rispetto agli standard disponibili. Questa visione piuttosto curiosa e a nostro avviso confusa è chiaramente smentita dalle evidenze disponibili (punto 1) e da tre ordini di considerazioni etiche che riguardano il senso degli studi randomizzati e la loro relazione con la pratica clinica (punti 2 - 4):

1. La maggior parte degli studi randomizzati non ha dimostrato che il nuovo trattamento è meglio dello standard utilizzato come controllo[8,9,10,11] ma che anzi la nostra capacità di previsione è limitata e i trattamenti sperimentali complessivamente hanno la stessa probabilità di risultare superiori o non inferiori rispetto al trattamento standard.
2. Il trattamento standard rappresenta la migliore pratica clinica e non qualcosa di "obsoleto". La realtà clinica è cioè l'esatto contrario di quel che viene riportato: il trattamento garantito dal nostro sistema universalistico di cure è quanto di meglio possiamo ragionevolmente offrire a un paziente e la ricerca clinica si deve collocare, anche dal punto di vista etico e della sua praticabilità, nei termini di un confronto rispetto a questo trattamento. Il confronto diretto a scopo valutativo e quantitativo (scopo degli studi randomizzati) serve per poter sapere se il nuovo è meglio, simile o anche peggio di quanto fatto finora e anche per sapere di quanto è meglio o più rischioso (in caso di differenze statisticamente significative) o sovrapponibile entro un certo margine di non inferiorità[12,13,14].
3. La promessa che gli studi randomizzati consentono l'accesso a nuovi trattamenti più efficaci è spesso illusoria e a nostro avviso è una affermazione da contrastare (nella grande maggioranza dei casi) anche ai fini di una partecipazione attiva attraverso il consenso informato: bisognerebbe parlare di incertezza tra due possibili opzioni, rispetto alla quale lo studio randomizzato si fa carico di dare un contributo di nuove conoscenze, non altrimenti acquisibili, per chi verrà trattato in futuro. Non ci sono disegni di studio alternativi in grado di darci queste risposte.
4. Il progresso e la validazione dei nuovi trattamenti è avvenuto in un esercizio empirico proprio grazie agli studi randomizzati. È importante sottolineare che **la base etica della randomizzazione è il principio di incertezza**[15]: il non sapere se il nuovo trattamento è meglio, uguale o peggiore del trattamento standard disponibile nella normale pratica clinica. In altre parole: solo quando medico e paziente non sanno se il trattamento ottimale disponibile (ovvero l'attuale pratica clinica) è meglio, simile o peggiore dell'opzione di ricerca o oggetto dello studio si può dare un senso etico allo studio randomizzato e il proprio consenso a parteciparvi (essere randomizzato). Ci ha sorpreso che non si sia minimamente affrontato il concetto di incertezza come principio di base degli studi randomizzati e come non si siano citati alcuni esempi reali o casi esemplari a sostegno delle ragioni contrarie. Aggiungiamo che chi scrive predilige nettamente l'eticità del principio di incertezza che si realizza su base individuale e nel rispetto di ogni relazione medico-paziente (è la loro incertezza quella che conta) all'analogo principio di "*equipoise clinica*"[16] o equivalenza, definita "quando vi è una reale incertezza nella comunità medica, non necessariamente nel singolo ricercatore, sul trattamento preferibile". La dimensione dell'*equipoise* interpreta quindi un punto di vista della società nel suo insieme e per questo ci pare meno convincente e non sempre applicabile.

DIALOGO
DI
GALILEO GALILEI LINCEO
MATEMATICO SOPRAORDINARIO
DELLO STVDIO DI PISA.
E Filosofo, e Matematico primario del
SERENISSIMO
GR.DVCA DI TOSCANA.
Doue ne i congressi di quattro giornate si discorre sopra i due
MASSIMI SISTEMI DEL MONDO
TOLEMAICO, E COPERNICANO;
Proponendo indeterminatamente le ragioni Filosofiche, e Naturali tanto per l'vna, quanto per l'altra parte.
CON PRI VILEGI.
IN FIORENZA, Per Gio: Batista Landini MDCXXXII.
CON LICENZA DE' SVPERIORI.

Ma veniamo ad alcune puntualizzazioni più analitiche. Il documento si basa su alcune riflessioni che secondo gli autori sono debolezze etiche intrinseche della randomizzazione. Le riportiamo e le confutiamo per poi passare a rapide conclusioni.

La randomizzazione è etica quando c'è incertezza

L'affermazione forse più "pesante" contenuta nel documento è che in uno studio randomizzato il paziente viene considerato come un mezzo e non come un fine (o più precisamente "*il paziente incluso nel gruppo di controllo viene inteso come un mero mezzo per il raggiungimento di un obiettivo conoscitivo*").

Sappiamo che il principio etico della ricerca con esseri umani (su cui si basa tutta l'etica della ricerca clinica) si basa sull'imperativo kantiano di "*ogni uomo deve essere trattato come fine e non come mezzo*". Aggiungiamo che proprio per questa ragione vi è il consenso informato che, ricordiamolo, è nato con il Codice di Norimberga (a conclusione del famoso Doctors trial). In poche parole: lo studio viene effettuato se esiste **incertezza** su quale sia l'alternativa migliore tra quelle proposte nel singolo studio randomizzato. Ripetiamo: ai partecipanti dovrebbe essere garantita la strategia di intervento "standard o meglio ottimale" cui sarebbero (o potrebbero essere) quindi sottoposti se non partecipassero allo studio e dovrebbero scegliere liberamente (in base a informazioni comprensibili) se ottenere lo standard al di fuori dello studio, oppure entrare nello studio con la possibilità di ottenere lo stesso standard o un intervento nuovo, magari promettente, ma la cui efficacia e sicurezza non è ancora nota e definita, con tutte le potenzialità e i (maggiori) rischi che ciò può comportare. Il motivo per fare lo studio è appunto quello di risolvere questa incertezza. Non sarebbe altresì etico somministrare, al di fuori di uno studio, un intervento il cui profilo di efficacia/sicurezza non è noto: in base a quali criteri si dovrebbe fare ciò? È piuttosto evidente il rischio di autoreferenzialità nelle scelte e di potenziali conflitti di interesse a favore del nuovo trattamento.

In base a queste considerazioni, gli individui che entrano in uno studio non possono essere considerati delle cavie o "mezzi" (come è scritto nel documento) con cui "si gioca a dadi" con un "sistema crudele" che utilizza test "immorali" (come nell'articolo sul Corriere della Sera)[2] ma individui che dovrebbero essere ben informati (dell'incertezza nelle conoscenze), che partecipano in modo consapevole e con un comportamento razionale a uno studio che permetterà di stimare i benefici e i rischi dei due trattamenti.

Il sospetto che i partecipanti agli studi siano considerati come "mezzi" è giusto che venga quando viene utilizzato un confronto con placebo anche se esiste un intervento di riconosciuta efficacia - come nel caso di alcuni studi recenti, a nostro avviso non etici, sul trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)[17]. L'uso del placebo dovrebbe essere infatti limitato ai casi in cui effettivamente uno standard non esista[18], altrimenti un nuovo trattamento dovrebbe sempre essere confrontato con ciò che la pratica clinica propone, con il sostegno delle prove scientifiche disponibili, come il trattamento standard, così da garantire la possibilità che i soggetti nel gruppo di controllo non siano sottotrattati (come chiaramente espresso sin dal 1975 dalla dichiarazione di Helsinki[4]: **"ogni paziente - inclusi quelli del gruppo di controllo - deve ricevere la miglior terapia disponibile"**. Questa considerazione viene espressa nell'ultimo paragrafo anche dagli estensori del documento della Fondazione Veronesi e non possiamo che essere d'accordo.

Nuovo è davvero (e spesso) meglio?

Gli RCT sono necessari per valutare i nuovi trattamenti a meno che non ci si trovi di fronte ad effetti straordinari o quasi miracolosi[19]. Si pensi ad esempio ad ambiti di fortissimi progressi negli ultimi 30 anni raggiunti in una successione di studi randomizzati:

- la terapia dell'AIDS, uno dei maggiori successi della medicina e dell'industria farmaceutica, sia per i farmaci[20] sia per altri interventi efficaci[21];
- le terapie cardiologiche che in questi ultimi due decenni hanno segnato enormi progressi in questo ambito: dall'aspirina[22] ai trombolitici nel post-infarto[23,24] alle statine in prevenzione primaria[25] o secondaria[26] fino gli studi negativi sulla digossina nello scompenso cardiaco[27].

Il documento della Fondazione Veronesi sottolinea e ribadisce che con la randomizzazione la metà dei pazienti non riceve il trattamento standard ma un trattamento obsoleto e non aggiornato: "*il risultato della procedura si traduce in una discriminazione oggettiva del gruppo di controllo, sottoposto intenzionalmente a cure talora non aggiornate o potenzialmente di efficacia inferiore o di inferiore impatto sulla qualità della vita del paziente*".

Proviamo a fare alcuni esempi semplici, chiari e anche di frequente riscontro su quanto discutibile sia questa affermazione:

a. i nuovi antibiotici… pensiamo davvero che il nuovo sia meglio dopo che negli ultimi 20 anni quasi tutti i nuovi antibiotici sono stati immessi in commercio con studi di non-inferiorità in cui il nuovo farmaco si è dimostrato analogo (non inferiore) molto spesso rispetto a 500mg 3 volte al giorno di amoxicillina nelle infezioni extra-ospedaliere o rispetto a 1g al giorno di ceftriaxone?

b. gli antidepressivi… funzionano e quanto? Nella depressione lieve sono come il placebo mentre hanno un effetto consistente nella depressione grave[28]

c. i nuovi anticoagulanti orali sono simili al "vecchio" warfarin con piccole differenze in outcomes specifici[29,30,31]

d. gli studi randomizzati in oncologia e soprattutto in ematologia (con terapie particolarmente efficaci e innovative) hanno mostrato che il principio di incertezza (sull'efficacia delle nuove terapie rispetto a quelle standard) è stato rispettato non solo a priori ma sulla base dei risultati degli studi[32].

Si possono inoltre fare una serie di esempi in cui i trattamenti sperimentali non hanno mostrato vantaggi rispetto ai trattamenti standard, ma sono risultati inutili o addirittura dannosi:

- l'otite media acuta non complicata non si giova degli antibiotici[33]
- le vitamine non prevengono né i tumori né gli infarti[34]
- il selenio anziché prevenire il diabete potrebbe favorirlo[35]
- nel mal di schiena, il riposo a letto e l'esercizio fisico sono meno efficaci rispetto al mantenimento delle normali attività fisiche[36]
- gli steroidi nei traumi cranici aumentano la mortalità anziché ridurla[37]
- gli antiaritmici sopprimono le aritmie, ma aumentano la mortalità nel post-infarto rispetto al placebo[38]
- i coxib fanno venire l'infarto più dei FANS tradizionali e del placebo[39,40]
- la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di infarto miocardico e ictus dopo che studi osservazionali ne avevano promosso l'uso in post-menopausa[41]
- i nuovi farmaci che aumentano il colesterolo HDL purtroppo aumentano la mortalità (e fortunatamente per questo non sono mai giunti in commercio)[42]
- i farmaci per la demenza (vecchi e nuovi) che si sono rivelati inefficaci[43,44]
- il monitoraggio elettronico continuo durante il travaglio di parto - rispetto all'auscultazione intermittente - non riduce la paralisi cerebrale infantile, la mortalità perinatale o infantile o altri esiti avversi di salute neonatale, ma risulta associato a un aumento di parti cesarei e parti vaginali strumentali[45]
- Nelle gravidanze gemellari tra 32 e 38 settimane di età gestazionale, il taglio cesareo programmato - rispetto al parto vaginale programmato - non modifica il rischio di morte fetale o neonatale né di gravi morbosità neonatali[46]

Riflessioni sul consenso informato

Secondo il documento della Fondazione, negli studi in doppio cieco (in cui né il medico né il paziente conoscono il trattamento assegnato) vi è di fatto una sospensione del consenso ("*quando la sperimentazione prevede una conduzione in 'doppio cieco', una condizione intrinseca e inevitabile, pena la sua inefficacia, è che non vi sia consenso informato specifico su quale trattamento venga effettivamente somministrato al paziente.*"). Questo ragionamento contro la cecità, pur con qualche anacoluto, ribadisce i dubbi

"Polio Vaccine Field Trial" 1954 - Jonas Salk somministra il vaccino.

sulla randomizzazione affermando che tutti dovrebbero sapere che trattamento stanno ricevendo... ma non pare essere una critica sostanziale né di eccezionale rilevanza per i pazienti (in quanto possono liberamente decidere di non partecipare allo studio).

Piuttosto, va detto che i moduli di consenso di solito non aiutano chi partecipa a capire il motivo per cui si vuol fare lo studio, il suo valore aggiunto e i rischi e le opportunità che offre[47]. Sono infatti diventati lunghi e faticosi documenti (ormai spesso più di venti pagine buffamente aumentate negli ultimi 10 anni al ritmo di una pagina all'anno!) scritti in uno stile vago e distaccato ("lei è stato invitato a partecipare ...") e con toni assicurativo-legali che mirano a rendere l'accesso al nuovo trattamento l'obiettivo principale della partecipazione. Tutto questo non favorisce una partecipazione libera, consapevole, a volte anche appassionata e generosa agli studi . Anche il documento della Fondazione Veronesi sottolinea questo aspetto, che rappresenta secondo noi un punto condivisibile. Viene da chiedersi... dove sono quei bei consensi, di una pagina o poco più, in forma di lettera al paziente (come negli studi GISSI) in cui si spiegava che cosa si faceva finora, cosa veniva ipotizzato come nuovo approccio e come lo studio era un modo per risolvere l'incertezza?

Aumentare i margini di errore: a chi giova?

Per quanto riguarda la proposta di rendere meno

conservativa la valutazione statistica dei risultati, bisognerebbe chiedersi se il consenso internazionale che esiste da decenni sulle regole convenzionali sia datato o se abbia piuttosto delle solide basi pragmatiche e di buon senso. Nello specifico, accettare (come viene proposto nel documento) un margine di errore del 10% invece dell'attuale 5% significherebbe accettare una maggiore probabilità di risultati falsamente positivi, per ottenere il beneficio di una sostanziale riduzione della numerosità campionaria e dei costi degli studi. In ogni caso, non sembra auspicabile per la sanità pubblica aumentare il rischio di giudicare efficace (o maggiormente efficace) un intervento che invece non lo sia, soprattutto quando un intervento di riconosciuta efficacia esiste.

Sorprende invece che non si sia detto quando gli studi randomizzati non servono[19]. Ad esempio per pochi o pochissimi farmaci di straordinaria efficacia come l'insulina, gli anestetici generali, o più di recente alcuni trattamenti ormonali come ad esempio i contraccettivi orali è inutile e quindi non è opportuno effettuare uno studio randomizzato. Aggiungiamo anche che per lo stesso motivo, in ematologia, si sarebbe potuta dimostrare l'efficacia dell'acido transretinoico nella leucemia promielocitica o anche l'imatinib nella leucemia mieloide cronica con semplici serie di casi: ma sono evidentemente franche eccezioni o ambiti molto particolari in cui l'enorme differenza di esiti rispetto ai trattamenti esistenti o le nostre eccellenti conoscenze dei meccanismi casuali delle malattie sono in grado di produrre evidenze sufficientemente chiare anche senza studi randomizzati.

A mo' di conclusione

Gli studi randomizzati rappresentano di fatto l'unico metodo per valutare se un nuovo trattamento è meglio di quelli disponibili in termini di efficacia e sicurezza su esiti importanti per i pazienti. Aggiungiamo che sarebbe importante promuovere studi clinici più orientati al paziente[48], che abbiano lo scopo di dimostrare un importante valore clinico dei nuovi trattamenti e non semplicemente di collocare sul mercato l'ennesimo "prodotto non inferiore" o con benefici marginali. Sarebbe cioè auspicabile fare meno ricerca, ma di maggiore rilevanza[49].

Non vi sono cioè alternative preferibili agli studi randomizzati (un po' come la democrazia secondo Churchill). Va piuttosto sottolineato che chi si offre a queste aperture in nome dell'etica potrebbe essere facile preda di grandi interessi commerciali.

In sintesi quindi:

- gli studi randomizzati rappresentano l'unico strumento per valutare effetti di entità moderata;
- più che delineare una situazione di sfruttamento dei soggetti studiati, la partecipazione a uno studio randomizzato offre una possibilità di scelta in un ambito di incertezza documentata, tra il miglior intervento disponibile (che dovrebbe essere sempre offerto, nel caso esista) e un intervento ancora "da dimostrare" che per quanto promettente non può essere disponibile nella pratica clinica finché non esistono evidenze affidabili sulla sua efficacia e sicurezza;
- la (libera e illuminata) scelta di partecipare a uno studio randomizzato, se ben informata, potrebbe favorire la partecipazione agli studi più rilevanti e più utili e ridurre anche di molto l'effettuazione di studi randomizzati poco rilevanti e futili;
- esistono numerose evidenze contrarie all'affermazione che i nuovi trattamenti sperimentali offrono quasi sempre dei vantaggi rispetto ai vecchi. I nuovi trattamenti espongono più spesso a rischi ancora non noti che hanno a volte portato alla interruzione prematura dello studio[42];
- non è auspicabile accettare un margine di errore (risultati falsamente positivi) del 10% rispetto all'attuale 5%, aumentando il rischio di giudicare efficace (o maggiormente efficace) un intervento che invece non lo sia, soprattutto quando un intervento di riconosciuta efficacia esiste;
- il riconoscimento del nostro non sapere a priori (il principio di incertezza) può giovare a tutta la medicina e nel lungo termine anche alla relazione medico-paziente.

Bibliografia

1. Fondazione Umberto Veronesi. Parere del Comitato Etico Orientamenti sull'utilizzo della randomizzazione nella sperimentazione clinica. Disponibile su https://www.fondazioneveronesi.it/files/4513/8937/0147/Parere_Comitato_Etico_RANDOMIZZAZIONE_defdef.pdf (ultimo accesso: 7 febbraio 2014).
2. L'appello di Veronesi: «Immorali i test di nuovi farmaci su malati scelti a caso». Corriere della Sera, 10 gennaio 2014. Disponibile su http://www.corriere.it/salute/14_gennaio_10/appello-veronesi-immorali-test-nuovi-farmaci-malati-scelti-caso-fc335760-79d2-11e3-b957-bdf8e5fd9e96.shtml (ultimo accesso: 7 febbraio 2014).
3. https://www.fondazioneveronesi.it/files/1213/8299/0742/testo_x_brochure_consegna_grant-1352115439_87-listitems-.pdf (ultimo accesso: 7 febbraio 2014).
4. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Disponibile su http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/ (ultimo accesso: 7 febbraio 2014).
5. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; *3*:409-22.
6. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet* 2014; *383*:156-65.
7. Djulbegovic B, Hozo I, Ioannidis JP. Improving the drug development process: more not less randomized trials. *JAMA* 2014; *311*:355-6.
8. Kumar A et al. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomized controlled trials by the Children's Oncology Group. *BMJ* 2005; *331*:1295.
9. Ridker PM, Torres J. Reported Outcomes in Major Cardiova-

scular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000 - 2005. *JAMA* 2006; *295*:2270-4.
10. Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry - sponsored research. *Lancet* 2000; *356*:635-8.
11. Nuovo, ma è meglio? In Dove sono le prove? Una migliore ricerca per una migliore assistenza sanitaria. A cura di Mosconi P e D'Amico R, pp 1-13. Disponibile su http://it.testingtreatments.org/ (ultimo accesso: 7 febbraio 2014).
12. Yusuf, S., Collins, R. and Peto, R., Why do we need some large, simple randomized trials?. *Statist Med* 1984; *3*:409-420. doi: 10.1002/sim.4780030421.
13. Hill, Austin Bradford. *Principles of Medical Statistics* 1952 (1st edition, 12th edition 1991).
14. Affrontare l'incertezza sugli effetti dei trattamenti. In Dove sono le prove? Una migliore ricerca per una migliore assistenza sanitaria. A cura di Mosconi P e D'Amico R, pp 53-67. Disponibile su http://it.testingtreatments.org/ (ultimo accesso: 7 febbraio 2014).
15. Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. *BMJ* 1998; *317*:1170-1171.
16. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; *317*:141-5.
17. Fabbri LM et al for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; *374*:695-703 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61252-6.
18. Hill AB. Medical ethics and controlled trials. *BMJ* 1963; *1*:1043-9.
19. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; *334*:349-351. doi: 10.1136/bmj.39070.527986.68.
20. Mbuagbaw LCE, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 12. Art. No.: CD004246. DOI: 10.1002/14651858.CD004246.pub3.
21. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, et al. (2005) Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 trial. *PLoS Med* 2: e298. doi:10.1371/journal.pmed.0020298.
22. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; *ii*:349-60.
23. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; *i*:397-402.
24. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza dell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; *336*:65-7.
25. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; *333*:1301-7.
26. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; *344*:1383-9.
27. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; *336*:525-534.
28. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; *303*:47-53.
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al on the behalf of the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; *361*:1139-51.
30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al on the behalf of the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; *365*:883-91.
31. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. on the behalf of ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; *365*:981-92.
32. Kumar A, Soares H, Wells R et al. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatment? Observational study of randomised controlled trials by the children's Oncology Group. *BMJ* 2005; 7528.
33. Sanders S,Glasziou PP,DelMar C, RoversMM. Antibiotics for acute otitismedia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1. Art. No.: CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub2.
34. Guallar E, Stranges S, Mulrow C, et al. Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements. *Ann Intern Med*. 2013; *159*:850-851.
35. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2007; *147*:217-23.
36. Almivaara A et al. The treatment of acute low back pain-bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med* 1995; *332*:351-5.
37. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; *376*:23-32.
38. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; *324*:781-8.
39. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005; *352*:1092-1102.
40. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; *364*:2021-9.
41. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. *Ann Intern Med* 2012; *157*:104-13.
42. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; *357*:2109-22.
43. Tricco AC, Soobiah C, Straus SE. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; *185*:1393-401.
44. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2013; *369*:341-50.
45. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5):CD006066.
46. Barrett JFR, Hannah ME, Hutton EK et al. A Randomized Trial of Planned Cesarean or Vaginal Delivery for Twin Pregnancy. *N Engl J Med* 2013; *369*:1295-305.
47. Bhutta ZA. Beyond informed consent. *Bull World Health Org* 2004; *82*:771-7.
48. Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet* 2011; *378*:1777-8.
49. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994; *308*:283-4.

L'altra faccia della luna del DSM-5: il punto di vista del clinico

MARCO MONARI
Psichiatra CSM Scalo, DSM AUSL di Bologna

Come auspicavamo, la pubblicazione sul numero scorso di *IsF* dell'articolo "DSM-5: un farmaco e una diagnosi non si negano a nessuno" e relativo editoriale "DSM-5: una lettura (psichiatrica) obbligatoria per tutte/i coloro che lavorano in/interagiscono con la medicina" ha suscitato l'interesse dei lettori. Fra i vari commenti, abbiamo ricevuto, e volentieri pubblichiamo, questo contributo del Dr. Marco Monari, psichiatra e membro ordinario della Società Psicoanalitica Italiana (SPI), che si occupa da anni dei rapporti con la medicina generale e del trattamento di pazienti con gravi disturbi di personalità.

Intervengo volentieri nel dibattito che riguarda la pubblicazione del DSM-5[1] da un punto di vista che è diverso da quello dei colleghi che mi hanno preceduto[2,3], condividendo appieno le preoccupazioni e le perplessità critiche a fronte di questo nuovo sforzo nosografico della psichiatria scientifica americana, le cui influenze sul piano dell'agire clinico, che svilupperò più avanti, paiono orientare verso una proliferazione di diagnosi psichiatriche, con il rischio di un ulteriore aumento della prescrizione di psicofarmaci e di una massiccia medicalizzazione del fisiologico disagio psichico a fronte delle difficoltà della vita. Il rischio è appunto che "una diagnosi psichiatrica e un farmaco non si neghino a nessuno", come recita il titolo del lavoro dei colleghi.

Il punto di vista che propongo deriva da un'esperienza clinica ultratrentennale "sul campo" vissuto in appassionata continuità tra il lavoro psichiatrico pubblico e quello psicoanalitico nello studio privato[4]. Esso ha a che fare con il tentativo di descrivere le peculiarità all'interno delle quali avviene l'incontro con la sofferenza mentale e con le operazioni mentali necessarie, diagnostiche e non solo, perché lo psichiatra possa cercare di prendersene cura.

Quando cominciai a lavorare negli anni '80, ricordo che l'uscita del DSM III, e della versione immediatamente successiva III R, destò non solo numerose critiche, in quanto la diagnosi in psichiatria era a quei tempi considerata con diffidenza, ma anche l'aspettativa di un linguaggio comune tra ricercatori e clinici e tra i clinici stessi. Si era allora infatti in un'epoca in cui nei Servizi si fronteggiavano ideologie di cura della malattia mentale opposte ed inconciliabili, dall'antipsichiatria, alla psichiatria solo sociale, solo asilare, solo neurologica, solo farmacologica e solo psicoterapeutica di vario orientamento, prevalentemente psicoanalitica e sistemica.

Vorrei fare ora un esempio, seppur datato a quell'epoca, di quale utilità possa avere un orientamento diagnostico largo in psichiatria sul piano della prescrizione farmacologica e della condotta terapeutica conseguente.

Allora, nella mia città, la diagnosi di psicosi dissociativa, che indicava genericamente la presenza di sintomi psicotici, ma senza ulteriori specificazioni, era molto frequente nei servizi e nei luoghi di ricovero. Questa diagnosi così imprecisa rischiava di mettere in un unico contenitore diagnostico pazienti con caratteristi-

che psicopatologiche assai diverse per le quali era indicazione comune prescrivere indifferentemente spesso sovrabbondanti pozioni neurolettiche ed ansiolitiche con forti rischi iatrogeni e di appiattimento psichico. Vigeva infatti una certa diffidenza antipsichiatrica verso il modello medico-farmacologico e i sali di litio e gli antidepressivi triciclici a dosaggi terapeutici erano scarsamente prescritti per le attenzioni mediche necessarie al loro utilizzo. Ricordo con piacere l'insegnamento di Giuseppe Berti Ceroni, che già allora sosteneva con sobria chiarezza diagnostica la differenziazione tra psicosi affettive e schizofrenie, poi confermata nel DSM III, ed un'attenzione medica puntuale al malato, alla sua storia, alla prescrizione dei farmaci - neurolettici nella dose minima efficace, antidepressivi ai dosaggi terapeutici, sali di litio e poche benzodiazepine - ed al preciso monitoraggio dei loro effetti collaterali.

Per problemi di spazio non mi è possibile riassumere ora i cambiamenti sociali, organizzativi, culturali, scientifici e terapeutici intervenuti nell'ultimo trentennio che hanno sicuramente modificato, e non solo positivamente, il modo di lavorare dei servizi psichiatrici. L'attività clinica dei servizi territoriali, che erano nati per sostituire gli ospedali psichiatrici e quindi per la cura prevalente delle psicosi, si è però da quell'epoca enormemente sviluppata, all'interno di un lavoro ambulatoriale sempre più intenso. Esso si basa sul modello del gruppo di lavoro multiprofessionale per i casi più gravi e su strategie terapeutiche pensate per ampi e specifici gruppi diagnostici, le "corsie della cura" presenti nei Centri di Salute Mentale più maturi. Esse sono schematicamente costituite dal trattamento delle psicosi schizofreniche, delle patologie affettive cronico - ricorrenti, dei disturbi emotivi comuni e da ultimi, in forma quasi di epidemia sociale negli ultimi 15 anni, dei disturbi borderline di personalità. Se riguardo alla prima "corsia di cura", i Servizi paiono essersi organizzati e dotati delle necessarie strutture terapeutiche, riabilitative e sociali, lo stesso non può dirsi per quel che concerne altri settori del lavoro clinico.

Attualmente, viste le progressive restrizioni di risorse professionali legate alla crisi economica e la numerosità crescente dei pazienti in carico ai Servizi, il rischio di una psichiatria fondata sbrigativamente sul DSM-5, e cioè sulla prescrizione sintomo - specifica dei farmaci conseguenti alle categorie diagnostiche da questo indicata, appare realistico.

Al contrario sottolineo lo sforzo necessario di accostare, tenere insieme, integrare le componenti biopsicosociali[5] della malattia mentale (senza trattini per sottolineare la loro ineludibile contiguità e continuità). E ancora lo sforzo di tenere insieme, nelle peculiarità personali del paziente, le evidenze di efficacia degli psicofarmaci, delle psicoterapie e dei trattamenti, le linee guida e l'apporto delle neuroscienze. Tuttavia all'interno di questa dimensione, anche la semplice prescrizione di un farmaco, dalla sua scelta alla sua proposta, tenendo conto della disponibilità del paziente e dei suoi famigliari ad assumerlo, agli aspetti informativi ed educativi, agli esami medici o alle indagini necessarie, prescritte in autonomia o in collaborazione con il medico di famiglia, rappresenta un'operazione altamente complessa. Essa richiede un'attenzione non solo all'azione biologica del farmaco, alla sua indicazione e ai possibili effetti collaterali, ma soprattutto alla dimensione psicologica del paziente, all'effetto placebo e nocebo[6], e persino alla disposizione emotiva del prescrittore nei confronti del paziente[7].

Rimando ad altri testi per una storia delle ondate riduzionistiche (i modelli psicofarmacologici e genetici della mente, le evidenze neurobiologiche del *neuroimaging*, l'ordine biostatistico e il primato delle "evidenze", l'approccio esclusivamente fenomenologico o psicoanalitico), che si sono succedute, abbattute?, nell'ambito della psichiatria[4,6]. Segnalo tuttavia che anche il DSM-5 corre il rischio di diventare una sorta di vademecum dello psichiatra moderno con una ipersemplificazione diagnostica e farmacologica, come se fosse solo il paradigma tecnologico, un altro riduzionismo!, a dover guidare la pratica clinica.

A questo proposito, un gruppo di ricercatori anglosassoni[8] si chiede quali siano le doti del bravo psichiatra moderno che rischia, visto il clima culturale in cui si è sviluppato il DSM-5, di divenire una sorta di neuroscienziato clinico paradossalmente sprovvisto di mente e di cultura, mentre pare sempre più evidente, questa è la loro tesi, che alle conoscenze biologiche debba affiancare competenze "che vanno oltre l'ambito del cervello e coinvolgono dimensioni sociali, culturali e psicologiche tra cui l'importanza delle relazioni terapeutiche e della comprensione narrativa".

Insomma è l'ennesima giravolta e si torna sempre all'antico: la diagnosi è in qualche modo necessaria ma non basta, perché senza un contatto col mondo emotivo del paziente non può esistere una relazione di cura viva ed efficace. Inoltre la sola nosografia rischia di essere una lista ossessiva di sintomi e sindromi limitata, senza l'intreccio con le vicende personali e con le storie di vita del paziente, ed infine la clinica è sempre più complicata e stimolante del pur necessario tentativo di descriverla.
Se da un lato è il modello medico ad essere uno strumento indispensabile a porre diagnosi, dall'altro è la dimensione empatico-narrativa, che consente di raccogliere dei dati, di aggregarli per cercare di rappresentare dentro di noi il paziente. Queste sono dunque le redini dell'incontro psichiatrico di cui tenere conto in un reciproco equilibrio dinamico.

La diagnosi in psichiatria e alcuni punti deboli del DSM-5

In estrema sintesi, se il procedimento diagnostico, per il medico, inizia dalla raccolta anamnestica e dall'esame obiettivo fisico, che rappresentano il punto di partenza per una ricerca delle informazioni utili e necessarie, attraverso anche esami ed accertamenti, per arrivare così ad una diagnosi da cui discenda un'adeguata terapia, lo stesso non si può affermare per la diagnosi psichiatrica. A tutt'oggi infatti non ci sono test biologici, basati su geni, marcatori nel sangue o immagini cerebrali, che siano d'aiuto a porre diagnosi specifiche di malattia mentale e la diagnosi si basa prevalentemente sulla competenza, sull'esperienza e sulla sensibilità del clinico.
D'altra parte la diffusione crescente dei disturbi psichici nel corso della vita della popolazione (in Europa è calcolata appena inferiore al 40%, vicina al 50% negli Stati Uniti) si è accompagnata negli anni ad un aumento vertiginoso della prescrizione psicofarmacologica.
Ciò può indurre a vari ordini di riflessione: da un lato che alcune categorie diagnostiche introdotte nel DSM-5, quelle ai confini tra reazione normale e patologica, siano assai fragili sul piano della loro realtà clinica, come il disturbo cognitivo minore, il disturbo psicosomatico, il disturbo da disregolazione dirompente dell'umore e da alimentazione incontrollata, con il rischio di ampliare l'etichettamento psichiatrico senza alcun vantaggio per la salute individuale e collettiva[9].
Dall'altro che l'eccesso di diagnosi psichiatriche, con le conseguenti indicazioni farmacologiche mirate, sembri suggerire una sorta di via medica semplificata nella soluzione dei problemi mentali, cortocircuitando la complessità del funzionamento della mente umana. Anche la reazione fisiologica di lutto alla perdita di una persona cara rischia in questa ottica medicalizzante di diventare una patologia depressiva maggiore da trattare farmacologicamente e non un evento di vita doloroso e inevitabile.
Un ambito nel quale invece non sono state fatte modificazioni è quello pertinente i Disturbi di Personalità, per i quali le più recenti linee guida mostrano come l'indicazione terapeutica principale sia psicoterapeutica e non farmacologica. Ciò significa ad esempio che non esistono farmaci specifici per la sintomatologia propria del Disturbo Borderline di Personalità e si potrebbe allora avanzare il sospetto che per questo motivo non ci siano state pressioni abbastanza forti per apportare le già attese modifiche della classificazione del II Asse del DSM-5, che riguarda i Disturbi di Personalità. In ogni modo, esplicativo e interessante è il titolo del libro di Allen Frances[10], uno degli estensori del DSM IV, ma particolarmente critico nei confronti del DSM-5, "Primo non curare chi è normale. Contro l'invenzione delle malattie".
È su questa linea del resto che si è sempre mosso nella nostra regione Il Programma Giuseppe Leggieri di collaborazione tra MMG e psichiatri dei CSM a questo compito dedicati[11], che si spera abbia sviluppato gli anticorpi adatti per combattere questa deriva iperdiagnostica e medicalizzante.

La dimensione narrativa del lavoro psichiatrico

Dopo aver ascoltato in tanti anni di attività clinica centinaia di pazienti, ciò che mi attrae è ancora una sorta di fascinazione nei riguardi delle persone e delle loro storie per come esse si intrecciano con le caratteristiche psicologiche di ciascuno, con gli eventi psicopatologici e le fasi della vita.
Esse possono essere "buone" storie non solo per i loro contenuti ben confezionati e per le notizie che contengono, ma soprattutto per il modo in cui sono raccontate dai pazienti e dagli operatori.
D'altra parte le capacità narrative, come produttrici di senso di sé nella realtà propria e degli altri, "contraddistinguono il genere umano tanto quanto la posizione eretta o il pollice opponibile"[12]. Che del resto l'autobiografia sia non solo un genere letterario ma anche un esercizio terapeutico, una forma di cura di sé, è ampiamente sostenuto anche al di fuori dell'area medico-psicoterapeutica[12,13].
Quello che noi chiamiamo una storia non è un processo unidirezionale, ma implica la compresenza di un narratore e di un ascoltatore e ciò che ne risulta è fortemente influenzato sia dal modo in cui noi entriamo in contatto con il paziente, che, viceversa, dal tipo di relazione che egli costruisce con noi.
Spesso la costruzione di una storia, palese e condivisa per quel che è possibile, rappresenta una parte importante del lavoro con i pazienti, cui dobbiamo mettere a disposizione la nostra competenza narrativa e la nostra capacità di riformulare i racconti che ascoltiamo. Preferisco il termine storia, rispetto a quello più tradizionale di anamnesi, in quanto, a mio modo di vedere, non solo ne condivide gli obiettivi, ma anche perché rappresenta il tentativo di introdurre e dare maggior peso al punto di vista del paziente, a valorizzarne gli elementi personali e soggettivi. Se da un

lato è a volte difficile valutare il grado di veridicità del racconto di sé del paziente, anche alla luce di come la sua psicopatologia si interseca con le fasi e con gli eventi della vita, dall'altro va valorizzato il fatto che è la storia che il soggetto è in grado di raccontare di sé in quel momento del suo percorso esistenziale e della fase della sua malattia.

Queste dimensioni narrative sono operative nella pratica psichiatrica di ogni giorno. Quando ad esempio ci si trova in situazioni di stallo terapeutico o farmacologico o quando occorre preparare la discussione clinica di un caso, il primo gradino è sempre rappresentato dalla consultazione della cartella clinica e dal tentativo di trarne una storia clinica in qualche modo intelligibile. Anche la raccolta della storia personale dei pazienti con Disturbi Emotivi Comuni, e perciò appartenenti prevalentemente all'ambito di cura della Medicina Generale, contiene già di per sé forti finalità terapeutiche se fornisce al paziente qualche spiegazione su come le proprie sofferenze psichiche possano collegarsi con le ineludibili fasi ed eventi della vita, formulando delle semplici sequenze-chiave, che siano in qualche modo utili a spiegare la natura psicologica del disturbo. Insomma penso di poter affermare che la raccolta della storia personale del paziente e la capacità di ascolto, sia dello psichiatra che del MMG siano importanti quanto o più della foga classificatoria del DSM-5.

A mo' di conclusione

La buona psichiatria sembra allora essere costituita da un insieme di scienza medica e di storia: ampie categorie diagnostiche servono infatti ad organizzare trattamenti terapeutici pensati per adattarsi al singolo paziente, ognuno caratterizzato dalle proprie peculiarità biologiche, biografiche, sociali e personali, da una propria vita emotiva e dalla storia più o meno travagliata del suo sviluppo. A fronte di questa complessità che si rinnova in ogni nuovo incontro, di solito lo psichiatra esperto ha sviluppato negli anni un suo metodo artigianale appreso nella bottega della clinica dai propri maestri e dalla pratica personale, una sorta di scaletta interna, che consente di toccare i punti necessari alla raccolta dei sintomi per arrivare, attraverso l'esame psichico, ad una diagnosi psichiatrica "larga", suscettibile di modificazioni nel tempo.

Nello stesso tempo è indispensabile creare le condizioni per un dialogo semplice e naturale perché il paziente non si senta solo investigato, ma accolto e compreso nei suoi aspetti di sofferenza psicopatologica e personale. Ed ancora cercare di completare la diagnosi descrittiva, considerata come ipotesi di sintesi provvisoria e parziale, con una diagnosi più "calda" ed articolata che riguarda la soggettività non solo del paziente, ma anche ciò che il rapporto di cura produce sul versante emotivo interno dell'esaminatore, strumento di comprensione importantissimo del clima emotivo compresente nell'altro.

Con queste poche righe spero di aver trasmesso l'idea della complessità e delle peculiarità nell'incontro con la sofferenza mentale, l'altra faccia della luna che il DSM-5 non può prendere in considerazione né tentare di rappresentare.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association 2013 - The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders_Fifth Edition.
2. Tognoni G. DSM-5: una lettura (psichiatrica)obbligatoria per tutte/i coloro che lavorano in/interagiscono con la medicina. *Informazioni sui Farmaci* 2013; 37:57-8.
3. Nonino F. e Magrini N. DSM-5: una diagnosi e un farmaco non si negano a nessuno. *Informazioni sui Farmaci* 2013; 37:68-72.
4. Monari M. Elementi di continuità tra psichiatria e psicoanalisi. In: Psicoanalisi in trincea. Esperienze, pratica clinica e nuove frontiere in Italia e nel Regno Unito. Franco Angeli, Milano, 2012.
5. Engel G. L. The Clinical Application of the Biopsychosocial Model. *American Journal of Psychiatry* 1980; 137:535-44.
6. Berti Ceroni G. Muri, confini, bordi. *Persiani editore* 2011, Bologna.
7. Berti Ceroni G. e Monari M. Procedure nell'integrazione di farmaco e psicoterapia: stereotipi, dubbi ed ipotesi. In: Psicoterapia e psicofarmaci (a cura di P.M. Furlan), Centro *Scientifico Editore* 1997, Torino.
8. Bracken P. et al. Psychiatry beyond the current paradigm. *British Journal of Psychiatry* 2012; 6:430-4.
9. Ammanniti M. L'invasione americana degli psicofarmaci. *La Repubblica* 5 luglio 2013.
10. Frances A. Primo, non curare chi è normale. *Contro l'invenzione delle malattie.* Bollati Boringhieri, Torino, 2013.
11. Monari M. Il percorso di cura del paziente: verso una migliore integrazione tra medici di medicina generale e psichiatri. In: Integrazione tra cure primarie e salute mentale. *Corso di Formazione Regionale*, Bologna, maggio 2005.
12. Bruner J. (2002) *La fabbrica delle storie.* Editori Laterza, Roma-Bari.

Notizie amministrative

ABBONAMENTO ANNO 2014 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online **€ 65,00**
- Individuale solo online **€ 55,00**
- Copia singola e/o arretrata individuale **€ 12,00**

- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.) **€ 90,00**
- Istituzionale solo online **€ 80,00**
- Copia singola e/o arretrata istituzionale **€ 15,00**

- Estero **€ 95,00**

ACCESSO ONLINE ANNO 2014

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con bonifico bancario
o con invio di assegno bancario a:

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica - Farmacie Comunali Riunite
via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo
www.rivista.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi
dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente;
oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati,
pubblicati su *Informazioni sui Farmaci*
deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.
Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta
od usata a scopo promozionale o pubblicitario.

INFORMAZIONI sui FARMACI

www.rivista.informazionisuifarmaci.it

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Reggio Emilia

FARMACIE COMUNALI RIUNITE

INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Euro 12,00