



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

Notizia n° 3

Nuovi importanti risultati sulle soglie di Hb glicata in terapie con antidiabetici

Quesito Una revisione sistematica Cochrane ha aggiornato i confronti tra obiettivi aggressivi o convenzionali di emoglobina (Hb) glicata nel diabete di tipo 2. Gli obiettivi più aggressivi, impegnativi e costosi, danno almeno vantaggi in salute e qualità di vita?

A questo quesito risponde la *Pillola* di buona pratica clinica 113/2014, già disponibile da settembre, ma che potrà essere diffusa ai colleghi di dell'ASL di Milano solo tra alcuni mesi. Dato il rilievo del problema, se ne anticipa una sintesi con questa News.

Premessa. Nel 1998 è stato pubblicato il RCT UKPDS ([link](#)), in cui diabetici di nuova diagnosi sono stati trattati con un target di Hb glicata (d'ora in poi "glicata") <7%, con sulfoniluree o insulina (glicata media raggiunta: 7%), o, se obesi, metformina (media raggiunta 7,4%). I primi hanno avuto benefici significativi solo sulle complicanze microvascolari, soprattutto per riduzione di fotocoagulazioni retiniche ([link](#)), mentre il gruppo **metformina** ha ridotto in modo significativo sia **infarti (-39%)**, che **mortalità totale (-36%)**.

Dopo 10 anni ([link](#)) il gruppo che aveva ricevuto metformina ha conservato i suoi vantaggi, e nel gruppo sulfoniluree-insulina sono emersi anche significativi vantaggi macrovascolari (infarto -15%, mortalità totale -13%). Da anni società scientifiche propongono **terapie aggressive (glicata per tutti <7%, e <6-6,5% in alcuni)** anche dopo tanti anni dalla diagnosi, ritenendo che un controllo stretto della glicata garantisca di per sé i risultati di interesse e sottovalutando i suoi rischi. Ciò almeno fino allo shock del RCT ACCORD ([link](#)), in cui un target <6% (raggiunto 6,4%) in pazienti con diabete da 10 anni ha dato più morti di un target di 7-7,9% (raggiunto 7,5%). Ma la convinzione che un controllo stretto della glicata serva alla salute, sommato a interessi di mercato a far consumare più farmaci/sempre più costosi, hanno mantenuto l'ambizione di spingere la glicata a <6,5%-7%. A costo di ignorare i responsi dei confronti tra diversi target glicemici nelle terapie.

La revisione sistematica più completa

Questa metanalisi ([link](#)) ha incluso i 28 RCT che hanno randomizzato soglie glicemiche diverse, con "terapie ipoglicemizzanti aggressive" e "convenzionali".



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
**Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

Ha il massimo di qualità metodologica, e ha attuato un'analisi sequenziale, tecnica che permette di affermare se i risultati positivi o negativi dei vari confronti si possono considerare certi.

Come tutte le revisioni Cochrane non ha sponsor commerciali, anche se gli autori dichiarano relazioni finanziarie con l'industria: condizione per altro comune negli studi su farmaci antidiabetici.

Risultati

I risultati principali (per maggiori dettagli si rimanda a (pag. 6 [link](#)) e alla *Pillola* di BPC 113/2014) indicano che:

- target glicemici molto bassi **riducono del 12%** il rischio di **microangiopatia**. Gli autori però sono scettici: "*riducono il rischio microvascolare **se ignoriamo i bias**. Ma solo 2 RCT su 28 sono classificati "a basso rischio di bias", possiamo perciò aver valutato RCT con alto rischio di sovrastimare i benefici e di sottostimare i danni" ([link](#)).*
- il vantaggio microvascolare è controbilanciato dal forte aumento (**+118%**) del rischio di **ipoglicemie gravi** (e +54% di ipoglicemie lievi) e dall'aumento (**+6%**) del rischio di **eventi avversi gravi** [qualcuno dirà che una retinopatia, con rischio di cecità, è molto grave, ma le microangiopatie includono anche fotocoagulazioni e semplici albuminurie. Da parte loro le ipoglicemie gravi, oltre a rischi per la vita, si associano a declino cognitivo/demenze e cadute con fratture]
- target più aggressivi non dimostrano alcun vantaggio (o peggio, v. Commento del NIFIC) su **mortalità generale e CV**, e su scompenso e ictus non fatali.
- i risultati sul rischio di infarto non fatale, e in genere sulle complicanze macrovascolari, non permettono conclusioni sui vantaggi di un approccio aggressivo: per assenza di significatività statistica e/o perché l'analisi sequenziale mostra che nuove ricerche potrebbero cambiarli
- la qualità di vita non cambia, ma le interruzioni per effetti avversi sono maggiori (+50%).

Commento

Varie revisioni sistematiche ([link](#), [link](#)) documentano costanti **esagerazioni dei risultati a favore** della terapia testata **quando gli esiti sono soggettivi**/frutto di scelte mediche (quelli *oggettivi* sono meno inaffidabili, e la mortalità totale è meno prona a distorsioni); e **in presenza di difetti metodologici**, quando generazione della sequenza di randomizzazione, mascheramento dell'allocazione e presenza di doppio cieco sono inadeguati/non chiari. Tutto ciò in ([link](#)) si



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
**Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

confirma in modo clamoroso se si stratificano gli esiti in presenza/assenza di ogni problema di metodo: i RCT con i problemi indicati “vedono” sempre risultati migliori, anche per esiti in apparenza indiscutibili, come mortalità totale e CV. Infine, numerose revisioni sistematiche (es: [link](#), [link](#)) mostrano che la corrispondenza di risultati e conclusioni dei RCT alle “attese dello sponsor” è molto maggiore quando questo è privato for profit, anziché no profit o pubblico. Anche in ([link](#)) i RCT con sponsor commerciale “rilevano” che target più aggressivi tendono a proteggere dalla mortalità totale, mentre **nei RCT non finanziati dall'industria mortalità totale e CV sono significativamente maggiori con target più aggressivi.**

Ciò non appare chiaro a un primo esame delle tabelle sulla mortalità da tutte le cause e CV (Analisi 1.9. e 1.25. ([link](#)) stratificate per fonte di finanziamento. Ad es. la mortalità da tutte le cause non mostra differenze tra trattamento aggressivo e standard nei RCT finanziati dall'industria (RR 1,00; IC 95% 0,94-1,07), come in quelli che non lo sono (RR 1,03; 0,81-1,32). Ma ciò deriva da un errore di collocazione del RCT ACCORD ([link](#)), posto tra quelli con sponsor commerciale, mentre è finanziato dalla Sanità pubblica (le industrie produttrici, come d'uso, si sono limitate a fornire gratis i farmaci usati nella ricerca). Dopo aver ricollocato ACCORD, i risultati cambiano in modo sostanziale (pag. 6 [link](#)): i RCT con sponsor industriale rilevano una tendenza alla protezione dalla mortalità con target più aggressivi: RR 0,95 (0,88-1,02), mentre quelli **senza sponsor commerciali** rilevano un significativo **aumento di mortalità totale: RR 1,15** (1,02-1,31).

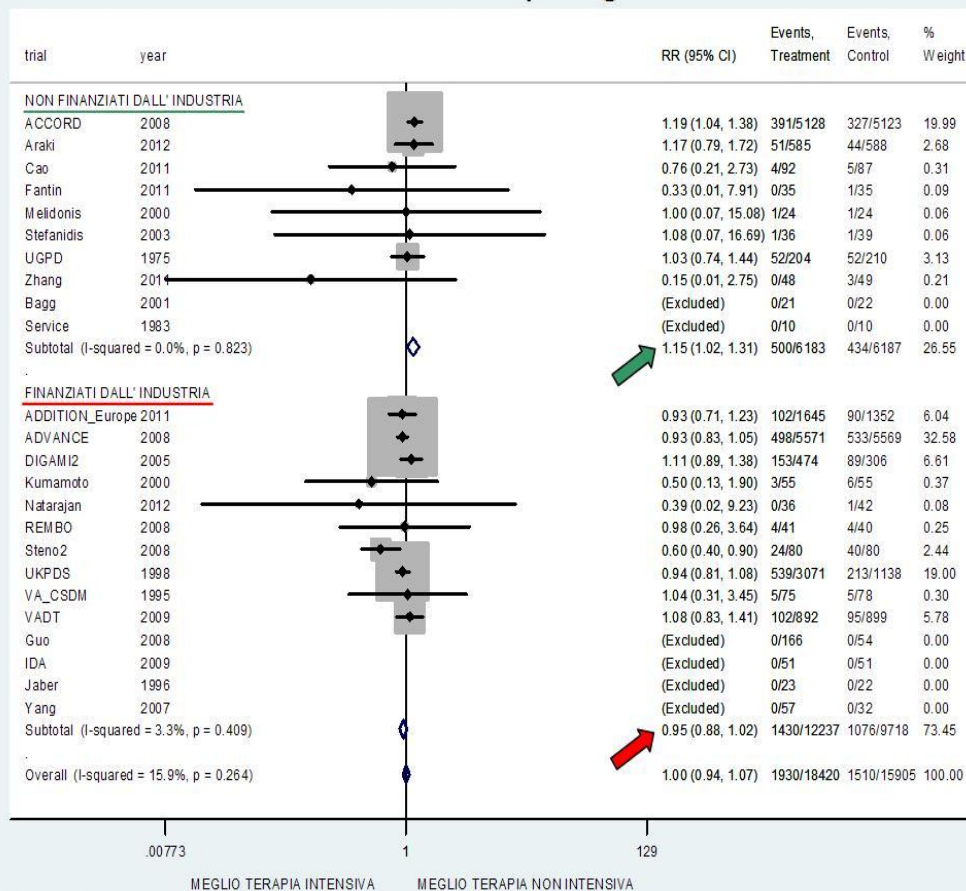


NIFIC Breaking News

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

Morte da ogni causa

stratificazione in base alla tipologia di finanziamento



hemmingsen2013 14 Aug 2014

Per la **mortalità CV**, ricollocando ACCORD, la dicotomia si ripete: i RCT finanziati dall'industria "vedono" con i target più aggressivi un risultato neutro: RR 1,01 (0,85-1,21), i **RCT senza sponsor commerciale** rilevano un significativo **aumento di mortalità: RR 1,23 (1,02-1,48)^a**.

Qual è una possibile spiegazione? La maggior parte degli autori dei RCT ha relazioni finanziarie con l'industria. Se a ciò si somma uno sponsor commerciale, la tendenza ad assecondare le sue aspettative può diventare maggiore. Il caso esaminato mostra che **anche la mortalità** può essere soggetta a variabilità interpretativa, e finire di fatto ad **avvicinarsi alle aspettative di sponsor**



NIFIC Breaking News

 Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
**Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

commerciali. Se ciò vale persino per la mortalità totale, è possibile che per esiti più opinabili le distorsioni siano maggiori: ciò conferma la **necessità di una ricerca/valutazione indipendente.**

a. Un'analisi di sensibilità che sposti anche il RCT VADT, a nostro avviso anch'esso collocato in modo improprio tra quelli finanziati dall'industria, consolida ulteriormente il divario tra ciò che rilevano i RCT con sponsor commerciale rispetto agli altri (pag. 6 [link](#)).