

Titolo dello studio HYPOTHESIS

**Impatto dell'ipoglicemia farmaco-indotta sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN)**

Autori:	Giulio Marchesini, Andrea Fabbri, Mario Cavazza
Documento	Protocollo
Versione:	Finale
Data di rilascio:	12 luglio 2012
Numero di pagine:	13

**PAGINA DELLE FIRME DEL PROTOCOLLO****Titolo dello studio: HYPOTHESYS**

Giulio Marchesini

---

firma

---

data

Andrea Fabbri

---

firma

---

data

Mario Cavazza

---

firma

---

data

---

**DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE:****Titolo dello studio: HYPOTHESYS**

Dichiaro di aver letto il protocollo ed acconsento a condurre questo studio clinico in accordo a tutti i requisiti del protocollo e secondo le Linee Guida di Buona Pratica Clinica ed i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Giulio Marchesini

---

firma

---

data

---

**INDICE DEI CONTENUTI**

1. Introduzione.....	6
2. Obiettivi dello studio .....	8
3. Piano dello studio .....	8
3.1 Disegno dello studio.....	8
3.2 Popolazione dello studio .....	8
3.3 Raccolta dei dati.....	9
4. Valutazione dei risultati .....	10
5. Gestione dei dati ed analisi statistica .....	10
5.1. Gestione dei dati .....	10
5.2 Metodi statistici.....	111
6. Procedure amministrative .....	11
7. Bibliografia.....	13

**LISTA DI ABBREVIAZIONI**

CRF	Case Report Form - Scheda Raccolta Dati
GCP	Good Clinical Practice - Norme di Buona Pratica Clinica
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
DM2	Diabete mellito tipo 2
HbA1c	Emoglobina glicata
PS	Pronto Soccorso
INS	Insulina
OHA	Oral hypoglycemic agents – Ipoglicemizzanti orali

## 1. Introduzione

Nel diabete mellito tipo 2 (DM2) il trattamento farmacologico precoce multifattoriale mirato al raggiungimento di un buon controllo dei molteplici aspetti legati alla malattia (ipertensione, dislipidemia, iperglicemia) è fondamentale per la prevenzione delle complicanze. Dagli studi UPKDS si ha evidenza che il trattamento dell'ipertensione e della dislipidemia nei pazienti diagnosticati con DM2 sono fondamentali nel controllo delle complicanze microvascolari<sup>1</sup>, ma non altrettanto si ottiene sulle complicanze macrovascolari. Un buon controllo glicemico, valutato in base ai livelli di emoglobina glicata (HbA1c) produce vantaggi sulle complicanze microvascolari, con scarsi o nulli effetti sul rischio macrovascolare<sup>2,3</sup>. Questa conclusione è stata a lungo imputata a target non soddisfacenti di HbA1c (cut-off=7% o superiore)<sup>4</sup>. Conseguentemente, in tempi più recenti, diversi grandi studi randomizzati e controllati (Studio ACCORD, ADVANCE e VADT)<sup>5-7</sup> hanno cercato di verificare il vantaggio di target più ambiziosi (HbA1c= 6 o 6,5%), raggiungibili attraverso trattamenti intensivi dell'iperglicemia. I risultati di questi trial sono stati negativi; nessun vantaggio è stato dimostrato sul rischio cardiovascolare rispetto al braccio di controllo che manteneva i target tradizionali di compenso metabolico, ed uno di questi studi è stato al contrario interrotto precocemente per aumento di mortalità nel braccio in trattamento intensivo<sup>6</sup>. La motivazione dell'insuccesso è stata largamente riferita ai rischi di ipoglicemia causata dal trattamento intensivo con vecchi farmaci ipoglicemizzanti. Tutto questo ha acceso i riflettori sugli effetti negativi dell'ipoglicemia e sulla necessità di outcomes addizionali nella valutazione dell'efficacia della terapia mirata al controllo glicemico (es. ipoglicemia). Recentemente si è assistito all'introduzione di nuovi farmaci ipoglicemizzanti (incretine e gliptine)<sup>8</sup> che, agendo con un meccanismo completamente diverso dai precedenti, sembrano limitare il rischio di ipoglicemie<sup>9</sup> e vengono per questo indicati nella pratica clinica, particolarmente nei soggetti fragili o con attività a rischio<sup>10-12</sup>. L'ipoglicemia, oltre agli effetti negativi sulla qualità della vita, aumenta sensibilmente il rischio di complicanze<sup>13</sup>, compresi gli eventi cardiovascolari<sup>14</sup>. Purtroppo, la ricerca dell'ipoglicemia come evento avverso nei database di farmacovigilanza è scarsamente significativa, perché non riportata sistematicamente nella pratica clinica essendo considerata un evento avverso atteso e, come tale, da non segnalare. Nel diabete tipo 2, il progressivo

intensificarsi della terapia ipoglicemizzante comporta un rischio significativo di ipoglicemia, tanto più quanto più ambizioso diviene il target terapeutico<sup>15</sup>. Un recente studio focalizzato sugli accessi in PS per eventi avversi farmaco-indotti, basato su dati derivanti dal progetto NIESS-CADES (National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Event Surveillance), ha riscontrato tra i principali farmaci imputati l'insulina (13,9%) e gli ipoglicemizzanti orali (10,7%), sottolineando la necessità di migliorare il management della terapia antidiabetica ipoglicemizzante<sup>16</sup>.

Un'analisi dei ricoveri per ipoglicemia nelle strutture ospedaliere nel SSN, ancorchè punta dell'iceberg dell'ipoglicemia, potrebbe fornire dati sull'impatto clinico di questo evento (costi diretti) e del possibile risparmio indotto dalle nuove classi di farmaci. Un'analisi condotta sul database ARNO-CINECA<sup>17</sup>, su una coorte di popolazione di circa 3 milioni di italiani nel corso del 2010 di cui 152.325 con diagnosi di diabete, ha messo in evidenza 405 ricoveri per ipoglicemia (DRG 251.0, coma ipoglicemico; DRG 250.8, ipoglicemia diabetica, shock ipoglicemico), dei quali 125 in corso di trattamento con la sola insulina (INS) (tasso 6,89/1000 pazienti anno), 120 nel gruppo in ipoglicemizzanti orali (OHA)(tasso 1,04/1000 pazienti anno e 160 nel gruppo trattato con INS + OHA (tasso 8,76/1000 pazienti anno). Un'analisi esplorativa sugli accessi in PS per ipoglicemia dimostra che molto frequentemente l'episodio è gestito attraverso un'osservazione breve intensiva e seguito da ricovero solo nel 15% dei casi. Inoltre i pazienti che giungono in PS sono un sottogruppo di quanti gestiti dagli operatori dell'Emergenza (118) a domicilio. Assumendo che i numeri misurati in questa coorte (5% diabete trattato farmacologicamente con 0,25% ipoglicemia, di cui il 30% OHA-relata, 30% insulino-relata, 40% INS+OHA relata) possano essere trasferiti all'intera popolazione italiana (60 milioni), il numero stimato di ricoveri ipoglicemia diabete-correlata salirebbe a circa 8000, di cui 2400 direttamente imputabili a OHA, 2400 attribuibili a INS esclusiva e 3200 ad INS + OHA. Il numero di accessi in PS salirebbe alla cifra di oltre 50.000 all'anno. Questi dati illustrano l'importanza dell'ipoglicemia e della sua prevenzione nella gestione della malattia diabetica.

L'obiettivo dello studio sarà determinare la frequenza di associazione dei singoli trattamenti con l'episodio di ipoglicemia e l'impatto dell'ipoglicemia farmaco-indotta sul SSN in termini di costi connessi all'ospedalizzazione dei pazienti in terapia con farmaci antidiabetici.

## **2. Obiettivi dello studio**

L'obiettivo primario dello studio è:

- determinare l'impatto globale dell'ipoglicemia farmaco-indotta sul Sistema Sanitario Nazionale attraverso la valutazione degli accessi in strutture di Pronto Soccorso da parte di soggetti con diabete in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti.

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

- determinare la frequenza relativa di accesso ospedaliero per i singoli farmaci ipoglicemizzanti e l'insulina, la durata del ricovero, i costi connessi all'ospedalizzazione.

## **3. Piano dello studio**

### **3.1 Disegno dello studio**

E' uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico, coinvolgente le strutture di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza di diverse regioni Italiane. Le informazioni richieste saranno inviate dai singoli centri al centro coordinatore in forma anonima. I dati saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

### **3.2 Popolazione dello studio**

La popolazione in studio sarà costituita dai pazienti ospedalizzati affetti da diabete in trattamento con farmaci antidiabetici, afferiti nel periodo gennaio 2011-giugno 2012 alle strutture di PS a causa di ipoglicemia. Il numero di soggetti attesi è mediamente di 100 all'anno per ogni centro.

#### **Criteri di inclusione**

- Tutti i soggetti afferiti alle strutture di Pronto Soccorso per ipoglicemia sospetta o accertata in corso di trattamento con farmaci antidiabetici (ATC A10) nel periodo gennaio 2011-giugno 2012.

#### **Criteri di esclusione**

- Soggetti afferiti alle strutture di Pronto Soccorso per ipoglicemia relata a malnutrizione/cachessia;

- Soggetti con ipoglicemia non relata all'uso di farmaci antidiabetici.

### **3.3 Raccolta dei dati**

I dati clinici saranno raccolti retrospettivamente, a partire dalle informazioni riportate nelle schede di accesso e nei diari clinici di PS. Saranno presi in esame tutti gli accessi in PS in un intervallo temporale di 18 mesi (gennaio 2011-giugno 2012). Le informazioni verranno inviate al Centro coordinatore in forma anonima. I dati saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

Per ogni paziente che corrisponde ai criteri di inclusione verranno raccolte in ogni singolo centro partecipante le seguenti informazioni:

- numero identificativo del paziente
- diagnosi di accettazione: ipoglicemia (riferita, accertata)
- dati anagrafici: sesso, età, razza
- bacino d'utenza del PS
- data e ora dell'accettazione (per valutare eventuali influenze stagionali)
- fattori associati al ricovero (traumi, incidenti stradali)
- indicazioni riguardanti le comorbidità (diabete mellito, cachessia neoplastica, malnutrizione, alcol, altro)
- segnalazione dei farmaci ipoglicemizzanti utilizzati prima dell'evento (indicazione del nome commerciale, qualora disponibile): insulina, ipoglicemizzanti orali, non noto
- segnalazione del numero e tipo di farmaci concomitanti (nome commerciale)
- terapia eseguita prima dell'accettazione (118, altri, automedicazione): nessuna, glucosio o bevanda zuccherata, glucagone, soluzione glucosata, altro (specificare)
- registrazione della glicemie al momento dell'accettazione
- outcome: invio al medico curante, osservazione breve intensiva (OBI), ricovero, decesso, altro (specificare)
- terapia effettuata al momento dell'accettazione/OBI: glucosio, glucagone, soluzione glucosata, altro (specificare)
- complicanze al momento dell'accettazione/OBI: perdita di coscienza o epilessia, sequele neurologiche, sequele cardiovascolari, distress respiratorio, altro (specificare)

- Unità Operativa del ricovero (in caso di ricovero).

Eventuali altri dati da raccogliere solo nei pazienti ricoverati:

- durata della degenza presso l'Unità Operativa ove è avvenuto il ricovero al fine di ottenere una valutazione del costo
- esito: dimissione, decesso, altro (specificare)
- complicanze durante il ricovero: perdita di coscienza o epilessia, sequele neurologiche, sequele cardiovascolari, distress respiratorio, altro (specificare)
- terapia effettuata durante il ricovero.

#### **4. Valutazione dei risultati**

I dati inviati dai singoli centri in forma anonima al centro coordinatore verranno inseriti in un database generale per la valutazione della prevalenza di associazione degli eventi con i singoli farmaci ipoglicemizzanti ed insulina. Verranno costruite tre classi di soggetti:

- a) soggetti con episodio ipoglicemico in corso di terapia insulinica;
- b) soggetti con episodio ipoglicemico in corso di terapia ipoglicemizzante orale o incretine;
- c) soggetti con episodio ipoglicemico in corso di terapia combinata (INS + OHA).

Per ogni gruppo si procederà al calcolo del rischio relativo legato ai singoli farmaci usati dal paziente al tempo dell'episodio, valutati come rischio relativo nei confronti del farmaco di riferimento (Metformina).

Verranno anche calcolati i costi standard per i pazienti ricoverati sulla base dei DRG prodotti e delle giornate di ricovero.

#### **5. Gestione dei dati ed analisi statistica**

##### **5.1. Gestione dei dati**

Il personale designato dallo Sperimentatore dei centri satellite riporterà le informazioni di ogni singolo centro partecipante sulla Scheda Raccolta Dati (CRF). I singoli centri partecipanti opereranno quindi in qualità di responsabili del trattamento dei dati.

Ai pazienti verrà assegnato un codice identificativo (numero centro + numero progressivo del paziente). Le CRF verranno inviate al centro coordinatore. I dati di ogni singola CRF verranno

inseriti centralmente da personale designato dallo Sperimentatore del centro coordinatore mediante singolo data entry con verifica elettronica dei dati. Gli elementi di testo (es. commenti) verranno verificati manualmente.

Si prevede di conservare il database completo per il tempo necessario ad effettuare le analisi previste al termine del quale i dati saranno trasformati in forma anonima.

Le informazioni relative ai trattamenti concomitanti verranno codificate mediante la WHO Drug Reference List, che usa il sistema di classificazione Anatomic Therapeutic Chemical (ATC). Le patologie concomitanti e gli eventi avversi verranno codificati usando la terminologia della classificazione ICD9.

## **5.2 Metodi statistici**

Si procederà inizialmente ad un'analisi descrittiva dell'intera popolazione (medie, SD, prevalenza). Tutte le analisi saranno aggregate per gruppi di pazienti, in funzione del sesso, età e farmaci utilizzati.

L'analisi del rischio relativo dell'episodio ipoglicemico connesso all'uso dei singoli farmaci verrà condotta mediante software SPSS19, in dotazione al Centro coordinatore.

## **6. Procedure amministrative**

### **Norme di Buona Pratica Clinica**

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

### **Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio**

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

**Comitati etici**

Il protocollo di studio e ogni emendamento del protocollo dovranno essere approvati dal Comitato Etico di ogni singolo centro partecipante.

**Consenso informato**

I dati clinici verranno elaborati ed inviati al centro coordinatore in forma anonima. I dati clinici saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

Vista l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica emanata dal Garante in data 1° marzo 2012 (G.U. n. 72 del 26 marzo 2012) ed in particolare visto il punto 4 "Impossibilità di informare gli interessati" della suddetta autorizzazione, si ritiene lecito procedere con il trattamento dei dati personali in assenza del consenso dell'interessato a causa dei motivi di impossibilità organizzativa sotto riportati:

- si tratta di pazienti che hanno avuto un singolo accesso al pronto soccorso e che non accedono più alla struttura per i quali risulta oggettivamente impossibile reperire i relativi contatti;
- si prevede che il numero di soggetti coinvolti nello studio sia pari a circa 100 all'anno per ogni centro per un totale di circa 5000 soggetti; questo numero considerevole rende difficile contattare ogni soggetto ma è indispensabile per conseguire risultati scientificamente validi.

Verrà richiesta l'autorizzazione a poter elaborare i dati ai Comitati Etici di ogni singolo centro partecipante.

**Pubblicazione dei risultati**

Ogni presentazione formale o pubblicazione dei dati derivati da questo studio deve intendersi come una pubblicazione congiunta da parte dello Sperimentatore principale e degli sperimentatori di ogni singolo centro partecipante. Gli Sperimentatori dei centri partecipanti acconsentono a non presentare dati di un singolo centro o di un piccolo gruppo di centri a meno che non vi sia un consenso formale da parte dello Sperimentatore principale.

**Persone di riferimento**

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento di ogni singolo centro sono riportate nel documento “Lista dei centri partecipanti”.

## 7. Bibliografia

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
3. UKPDS Research group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 2000;321:405-412
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139
8. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705
9. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7
10. Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1319-1327
11. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database System Rev* 2011:CD006423
12. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies – review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2027-2031
13. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:245-254
14. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-1418
15. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-1147
16. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365:2002-2012
17. CINECA-SID. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Bologna Centauro Srl – Edizioni Scientifiche; 2011.