



D/EP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

Effetto sulla mortalità dell'aggiunta del corticosteroide inalatorio al broncodilatatore a lunga durata d'azione

Risultati dallo studio OUTPUT

Mirko Di Martino

Napoli, 5-6-7 novembre 2014



Effetto sulla mortalità dell'aggiunta del corticosteroide inalatorio al broncodilatatore a lunga durata d'azione

Razionale: i broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (BL) sono comunemente utilizzati per la gestione del paziente con BPCO da moderata a grave. Nei pazienti che presentano frequenti riacutizzazioni il trattamento con BL viene spesso associato a corticosteroidi inalatori (ICS). Tuttavia, i benefici di questa associazione sulla mortalità sono ancora poco chiari.

Obiettivo: valutare se l'aggiunta di ICS al BL riduce la mortalità per tutte le cause nel paziente con BPCO riacutizzata ("BL con ICS" *versus* "BL senza ICS").



Criteri di arruolamento e disegno dello studio

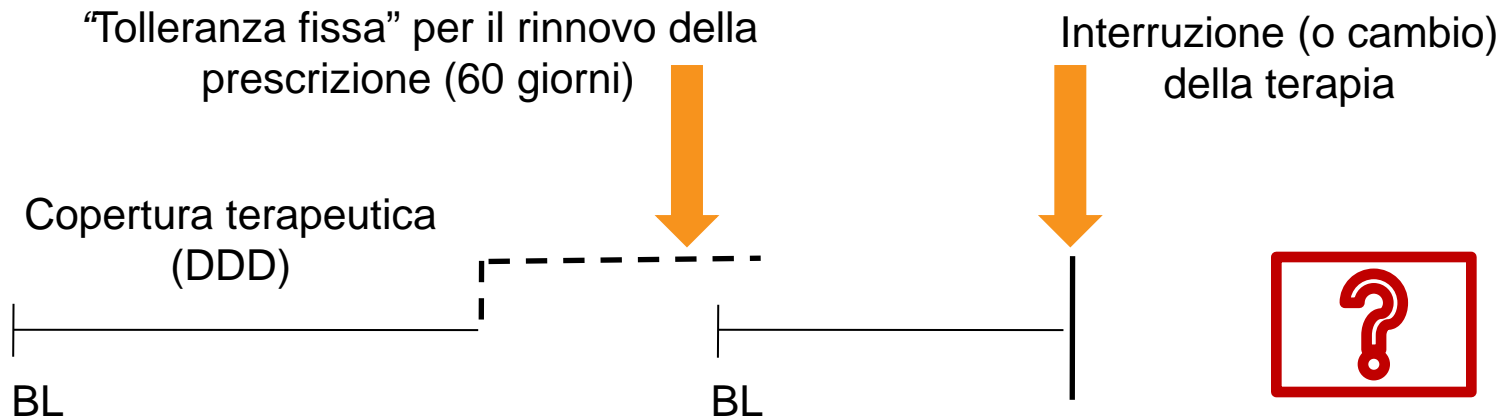
Criteri di arruolamento: sono stati arruolati i pazienti con età ≥ 45 anni dimessi con diagnosi di BPCO tra il 2006 e il 2009 in tre regioni italiane.

Esposizione: la misura dell'esposizione ha inizio con la prima prescrizione di BL successiva alla dimissione, considerando solo i nuovi utilizzatori (*new user design*).

Follow-up: ha inizio 15 giorni dopo la prima prescrizione (*buffer period*). I pazienti sono stati seguiti fino al momento dell'interruzione della terapia iniziale (*as treated approach*), del decesso, fino alla fine di un anno di osservazione o dello studio (31/12/2010).



L'analisi "*as treated*": il censuramento potrebbe essere informativo

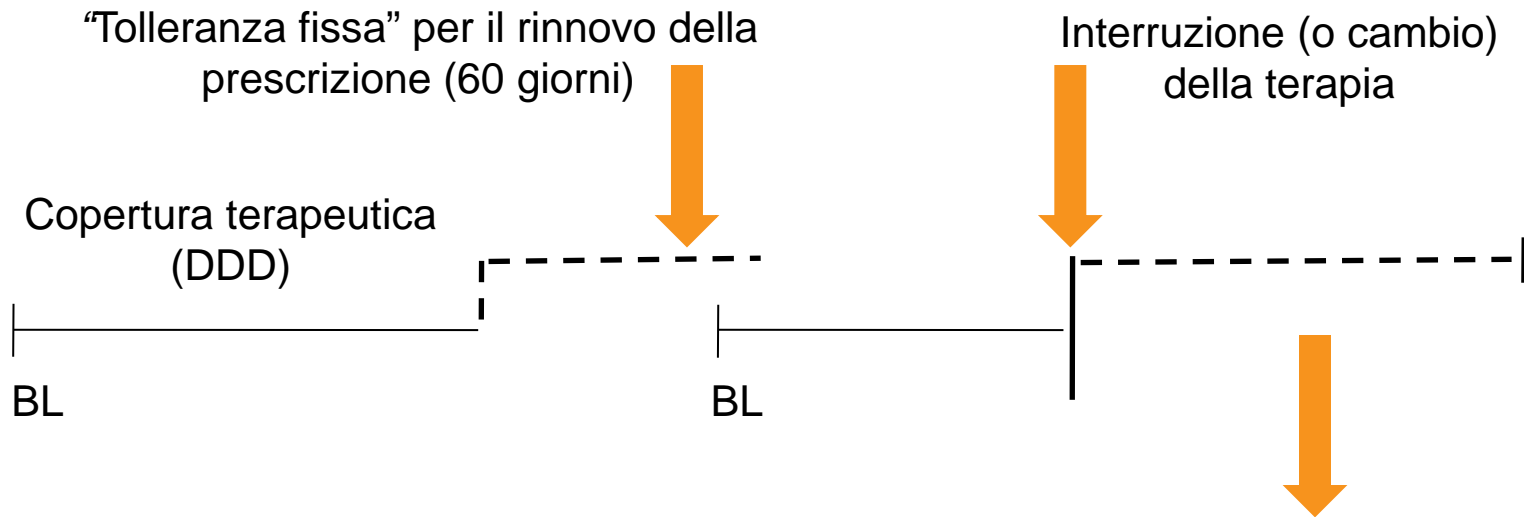


L'interruzione o il cambio del trattamento iniziale potrebbe essere attribuibile a fenomeni di intolleranza o di inefficacia, generando un **censuramento informativo**.

L'interruzione o il cambio di terapia potrebbe essere **predittivo** di esiti negativi per il paziente, che l'approccio "*as treated*" non riesce a misurare.



L'analisi "as treated" e i "grace period"



Grace period, "variabile" nelle analisi di sensibilità **60**, 75, 90, 105 giorni. Tutti gli esiti osservati in questo periodo **vengono ancora attribuiti all'esposizione iniziale**. La stabilità dei risultati al variare della lunghezza del *grace period* è una prova indiretta della validità delle stime ottenute.



Analisi "as treated": stima dell'effetto e controllo del confondimento

- Stima del *propensity score* sulla base di oltre cento potenziali fattori confondenti con successivo *trimming* sulle code estreme.
- Verifica del bilanciamento tra i trattamenti a confronto.
- Regressione di Cox aggiustando per il *propensity score*.
- Verifica della proporzionalità dei rischi.
- Sottoanalisi sui pazienti con recenti riacutizzazioni "out of hospital" (utilizzo contemporaneo di antibiotici e cortisonici orali).

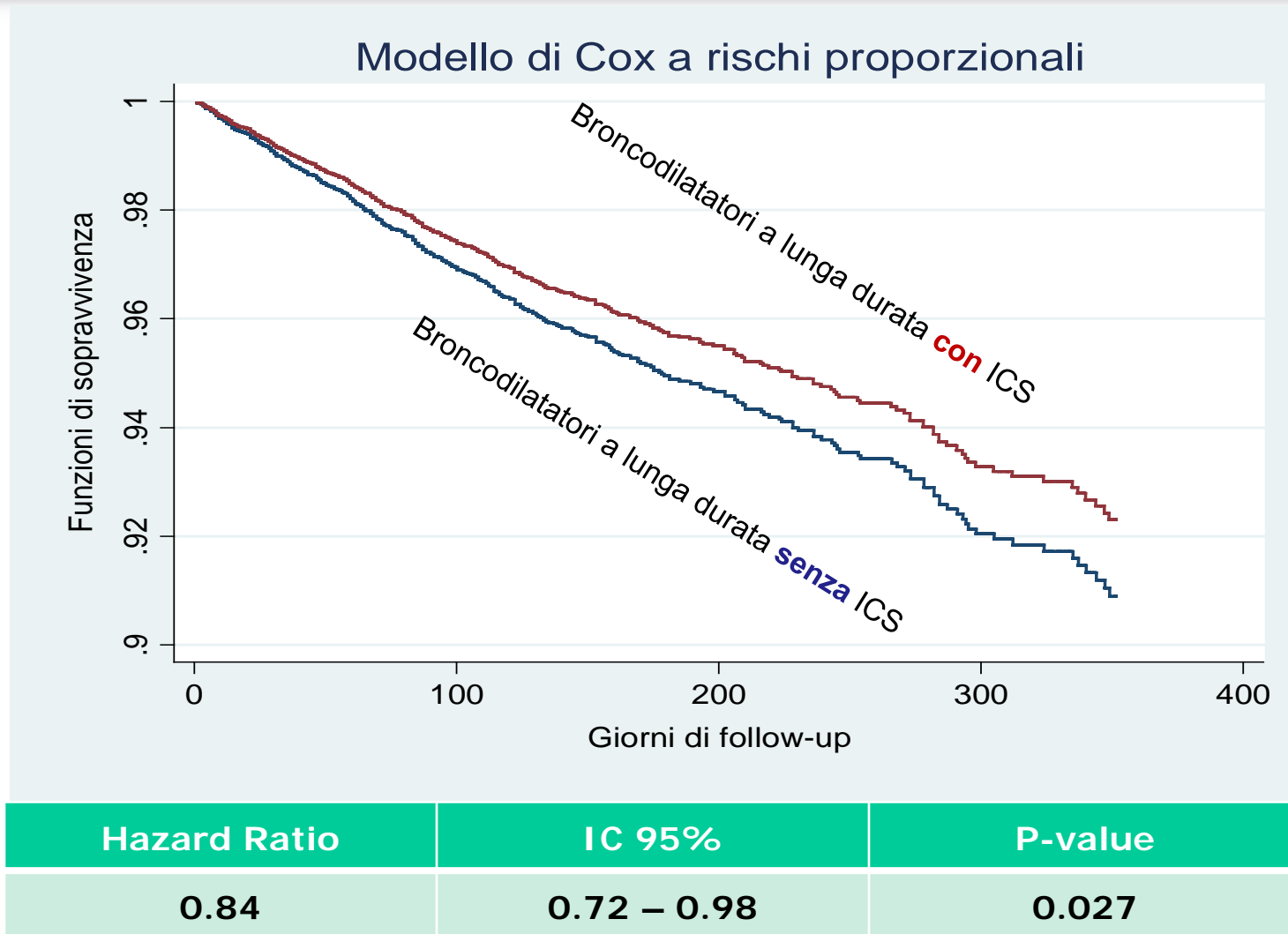


Confronto tra i due trattamenti prima e dopo l'aggiustamento per il quintile del *propensity score*

Caratteristiche al <i>baseline</i>	BL senza ICS	BL con ICS	P-value grezzi	P-value aggiustati
N. pazienti	6408	12207	.	.
Età media \pm DS (anni)	75 \pm 10	74 \pm 10	< 0.001	0.396
Classe di età (anni)	.	.	< 0.001	0.179
45-54 (%)	3.21	5.23	.	.
55-64 (%)	12.34	13.86	.	.
65-79 (%)	50.61	48.38	.	.
\geq 80 (%)	33.83	32.53	.	.
Genere (% maschi)	57.12	52.71	< 0.001	0.434
Pregressi ricoveri per BPCO (%)	13.81	12.44	0.008	0.618
Insufficienza respiratoria (%)	28.64	25.37	< 0.001	0.442
Passaggio in terapia intensiva (%)	5.96	4.80	0.001	0.567
Uso di ossigeno (%)	12.80	11.26	0.002	0.670
Infezioni polmonari (%)	10.85	8.20	< 0.001	0.210
Politerapia (%)	30.21	32.57	0.001	0.719



Regressione di Cox: funzioni di sopravvivenza



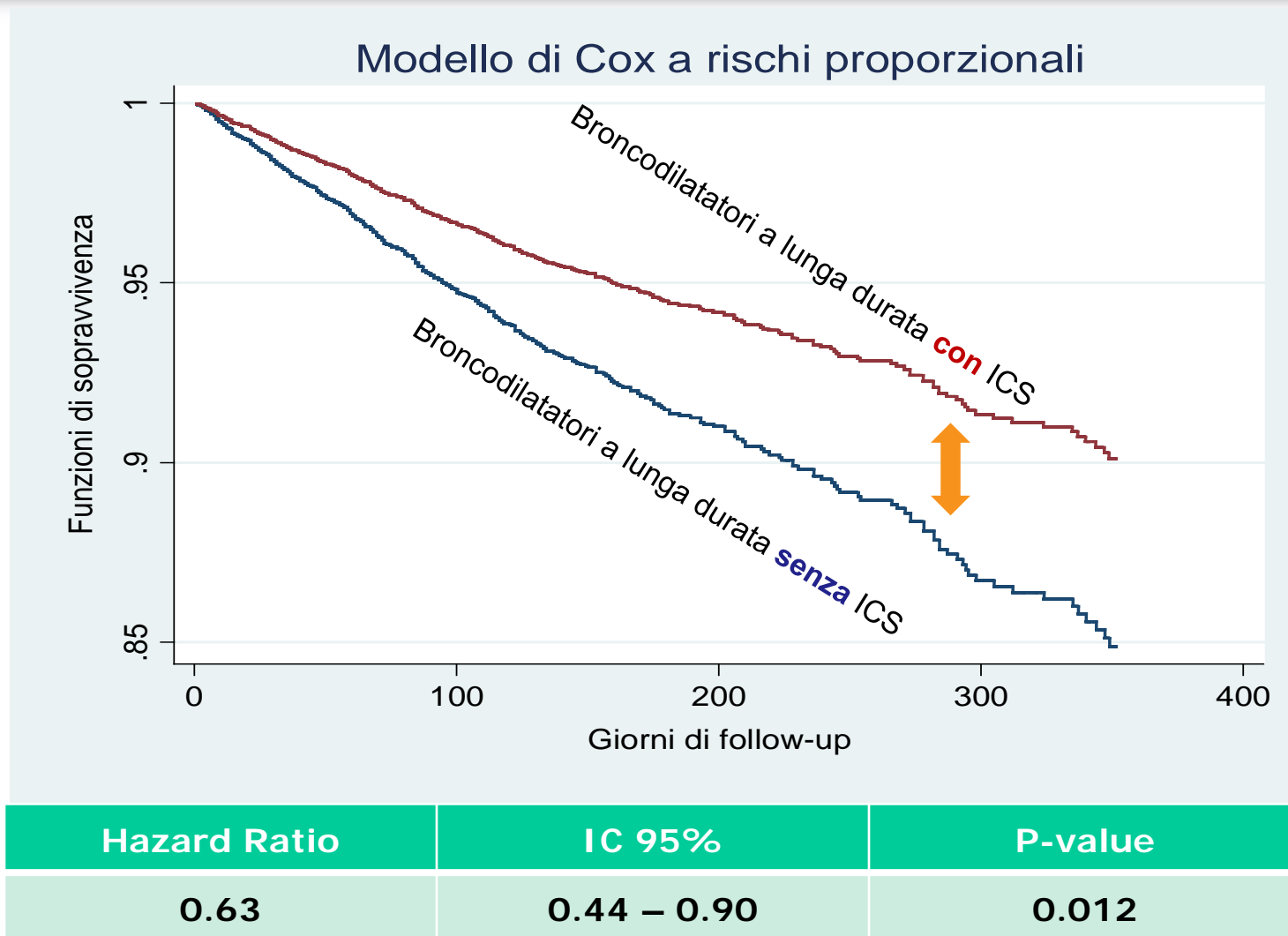


I pazienti con recenti riacutizzazioni

Caratteristiche al <i>baseline</i>	Pazienti senza recenti riacutizzazioni	Pazienti con recenti riacutizzazioni	P-value
N. pazienti	16362	2253	.
Età media \pm DS (anni)	74 \pm 10	74 \pm 10	0.344
Genere (% maschi)	55.04	48.34	< 0.001
Pregressi ricoveri per BPCO (%)	12.08	18.95	< 0.001
Insufficienza respiratoria (%)	26.07	29.56	< 0.001
Uso di ossigeno (%)	10.95	17.93	< 0.001
Altre malattie croniche respiratorie (%)	2.52	5.15	< 0.001
Infezioni polmonari (%)	8.60	12.83	< 0.001
Sintomi polmonari acuti (%)	2.46	3.60	0.001
Politerapia (%)	30.64	39.86	< 0.001



Funzioni di sopravvivenza nei pazienti con recenti riacutizzazioni





Analisi di sensibilità: variazioni della lunghezza del *grace period*

<i>Grace period</i>	Intera popolazione in studio (18615 pazienti)			Pazienti con recenti riacutizzazioni (2253 pazienti)		
	HR	IC 95%	P-value	HR	IC 95%	P-value
60 giorni	0.84	0.72 – 0.98	0.027	0.63	0.44 – 0.90	0.012
75 giorni	0.84	0.73 – 0.97	0.021	0.70	0.49 – 0.98	0.039
90 giorni	0.86	0.75 – 0.99	0.036	0.69	0.50 – 0.95	0.025
105 giorni	0.85	0.75 – 0.97	0.017	0.69	0.51 – 0.95	0.024

HR: Hazard Ratio.



Key issues

- Le analisi dimostrano una riduzione della mortalità quando al broncodilatatore a lunga durata d'azione viene aggiunto un corticosteroide inalatorio.
- Il beneficio appare più marcato e significativo nei pazienti con frequenti riacutizzazioni, che presentano una situazione clinica respiratoria più sfavorevole.
- L'analisi secondo *l'intention to treat* non è stata realizzata, a causa dell'elevata misclassificazione dell'esposizione dovuta all'interruzione precoce del trattamento iniziale.
- L'approccio "*as treated*" potrebbe aver generato un censuramento informativo. Tuttavia, variando la lunghezza del *grace period* i risultati sono molto stabili.

OUTPUT



*Long-term **Out**comes and adverse events
of therapy with inhaled corticosteroids,
long-acting beta-2-agonists and anticholinergic drugs
in hospitalized patients with
Chronic Obstructive **Pul**monary Disease (COPD)*

*a cohort study based on health information systems
in three Italian regions*

Bando per la ricerca indipendente AIFA 2008

Codice FARM8ZBT93

Triennale - Inizio attività: 16 giugno 2010

Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio - COORDINAMENTO

***Nera Agabiti
Lisa Bauleo
Valeria Belleudi
Silvia Cascini
Marina Davoli
Mirko Di Martino
Eliana Ferroni
Danilo Fusco
Ursula Kirchmayer
Luigi Pinnarelli
Giovanna Piras***



Emilia Romagna

***Oreste Capelli
Giulio Formoso
Nicola Magrini
Anna Maria Marata
Claudio Voci***

Lombardia

Carlo Zocchetti

Columbus UCSC Roma

***Riccardo Pistelli
Maria Rosaria Castriotti
Vittoria Colamesta
Erminia Lo Greco***

Grazie a tutti per l'attenzione!

