



DI EP / Lazio

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

COME INCIDE L'USO CONTINUATO DI BRONCODILATATORI A LUNGA DURATA DI AZIONE E CORTICOSTEROIDI INALATORI SULLA MORTALITA' NEI PAZIENTI CON BPCO?

ANALISI TEMPO DIPENDENTE

Valeria Belleudi

Napoli, 6 Novembre 2014



Efficacia nella pratica ed efficacia teorica

Effectiveness

=

Efficacy



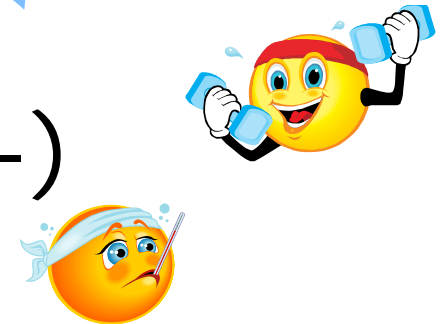
X

Adherence



X

Subgroup effects (+/-)





Razionale e obiettivo dello studio

RAZIONALE: la scarsa appropriatezza e la scarsa continuità/aderenza alle terapie croniche rappresentano il maggior ostacolo al raggiungimento degli obiettivi di miglioramento della salute dimostratosi possibile negli studi clinici. L'aderenza è un importante modificatore di un sistema di salute efficace.

OBIETTIVO: valutare l'impatto dell'aderenza ai corticosteroidi inalatori e ai broncodilatatori a lunga durata d'azione, sia presi in monoterapia che in combinazione, sulla mortalità a lungo termine nei pazienti dimessi da un ricovero per BPCO riacutizzata utilizzando un approccio tempo dipendente.



Popolazione

Pazienti \geq 45 dimessi vivi con diagnosi di BPCO
Lombardia Emilia Romagna e Lazio 2006/09

68783

Pazienti *new users*: senza prescrizioni di LB e ICS
nei 6 mesi precedenti la dimissione

31430

Pazienti che iniziano una terapia respiratoria nei
3 mesi successivi la dimissione

12687

Pazienti con almeno 3 mesi di follow up

12124 (18%)

Criteria di esclusione

54% pazienti con almeno una
prescrizione di LB or ICS nei 6 mesi
precedenti la dimissione

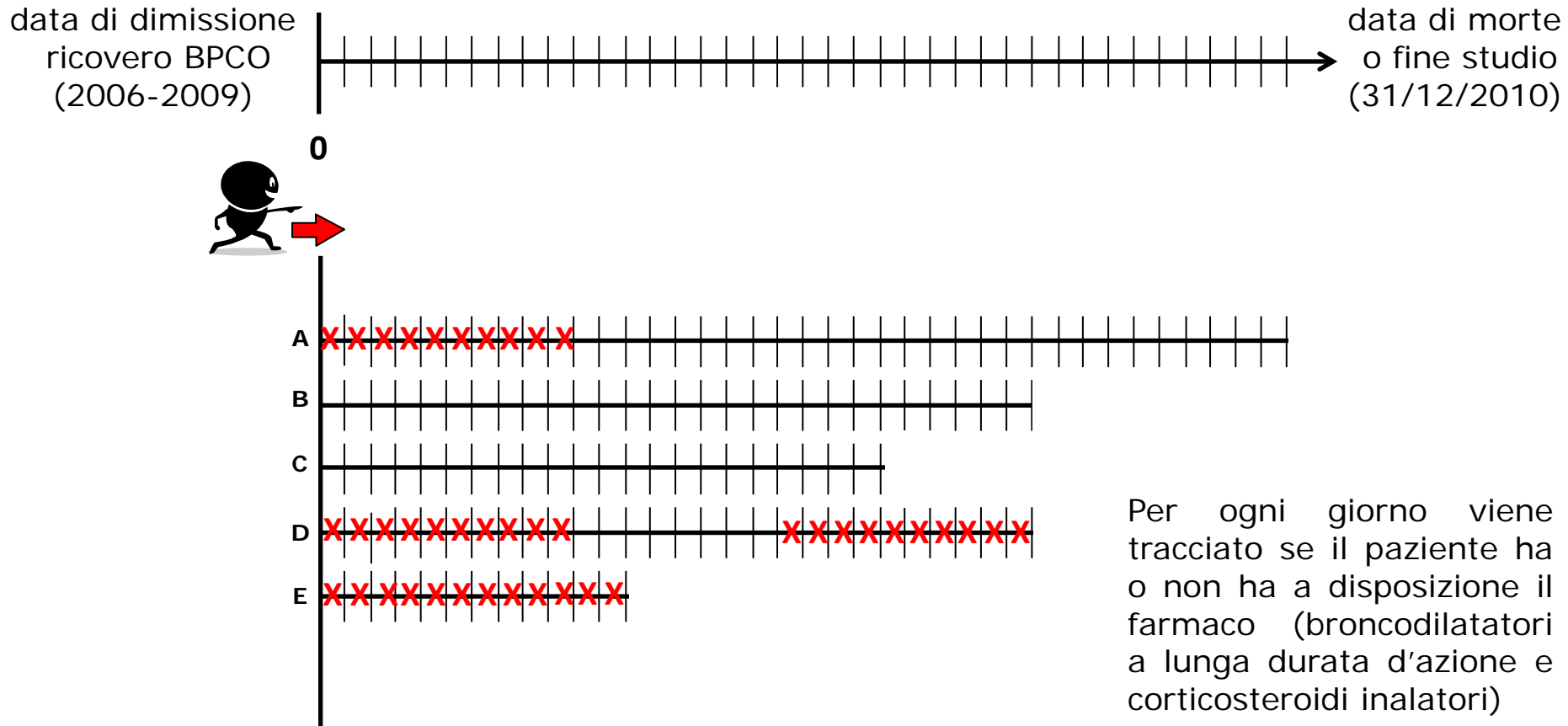
60% pazienti senza prescrizioni di
farmaci respiratory nei 90 giorni
successivi la dimissione

4% pazienti con un follow up minore
di 90 giorni



Modello

Follow-up: dinamico da 0 a 5 anni

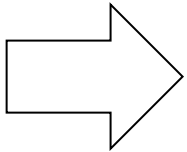




Esposizione tempo dipendente

Per ogni soggetto, per ogni giorno di follow-up, si calcola l'aderenza sia al trattamento per corticosteroidi inalatori che al trattamento per broncodilatatori a lunga durata d'azione. L'aderenza viene espressa attraverso la proporzione di giorni di copertura:

$$\frac{\text{P}_{\text{roportion of}} \text{D}_{\text{ays}} \text{C}_{\text{overed}}}{\text{giorni coperti da trattamento}} = \frac{\text{giorni coperti da trattamento}}{\text{giorni di follow-up}} = \begin{cases} 0 & \text{assenza di trattamento} \\ < 75\% & \text{bassa aderenza al trattamento} \\ \geq 75\% & \text{alta aderenza al trattamento} \end{cases}$$



- Aderente alla combinazione LB/ICS
- Non aderente alla combinazione LB/ICS
- Aderente alla monoterapia LB
- Non aderente alla monoterapia LB
- Trattato inappropriato (monoterapia ICS/altri R03)



Esposizione tempo dipendente

Trattamento nei primi 90 gg di fup	n	%
Aderente LB/ICS	2697	22.2
Non aderente LB/ICS	2700	22.3
Aderente monoterapia LB	1817	15.0
Non aderente monoterapia LB	1739	14.3
Inappropriato	3171	26.2

% giorni in trattamento
13.0
45.7
12.5
11.1
17.6

# trattamenti	n	%
1	5387	44.4
2	3642	30.0
≥3	3095	25.5



Caratteristiche al baseline relative a 12.124 pazienti affetti da BPCO

Regione	%
Lazio	28.4
Emilia Romagna	23.9
Lombardia	47.7
Genere	
Maschi	54.0
Età	
45-54	4.2
55-64	12.2
65-74	26.2
75-84	38.3
>=85	19.0
Anno di arruolamento	
2006	28.3
2007	24.7
2008	24.2
2009	22.8

Precedenti esacerbazioni	
gravi	4.7
lievi	7.2
	11,5
Ricoveri pregressi/indice	
insufficienza respiratoria	42.9
malattie ischemiche	19.1
scompenso cardiaco	19.6
malattie renali	9.3
malattie cerebrovascolari	16.9
malattie psichiatriche	7.4
Consumo pregresso di farmaci	
antidiabetici	16.8
antiaggreganti	36.3
antiipertensivi	69.8
statine	16.6
terapia cardiaca	15.4



Caratteristiche tempo dipendenti

10.496.932 giorni di follow-up

Proporzione di giorni di follow-up trascorsi in trattamento per:

antiipertensivi	84.5
statine	23.7
terapia cardiaca	21.7

Proporzione di giorni di follow-up trascorsi dopo un prima :

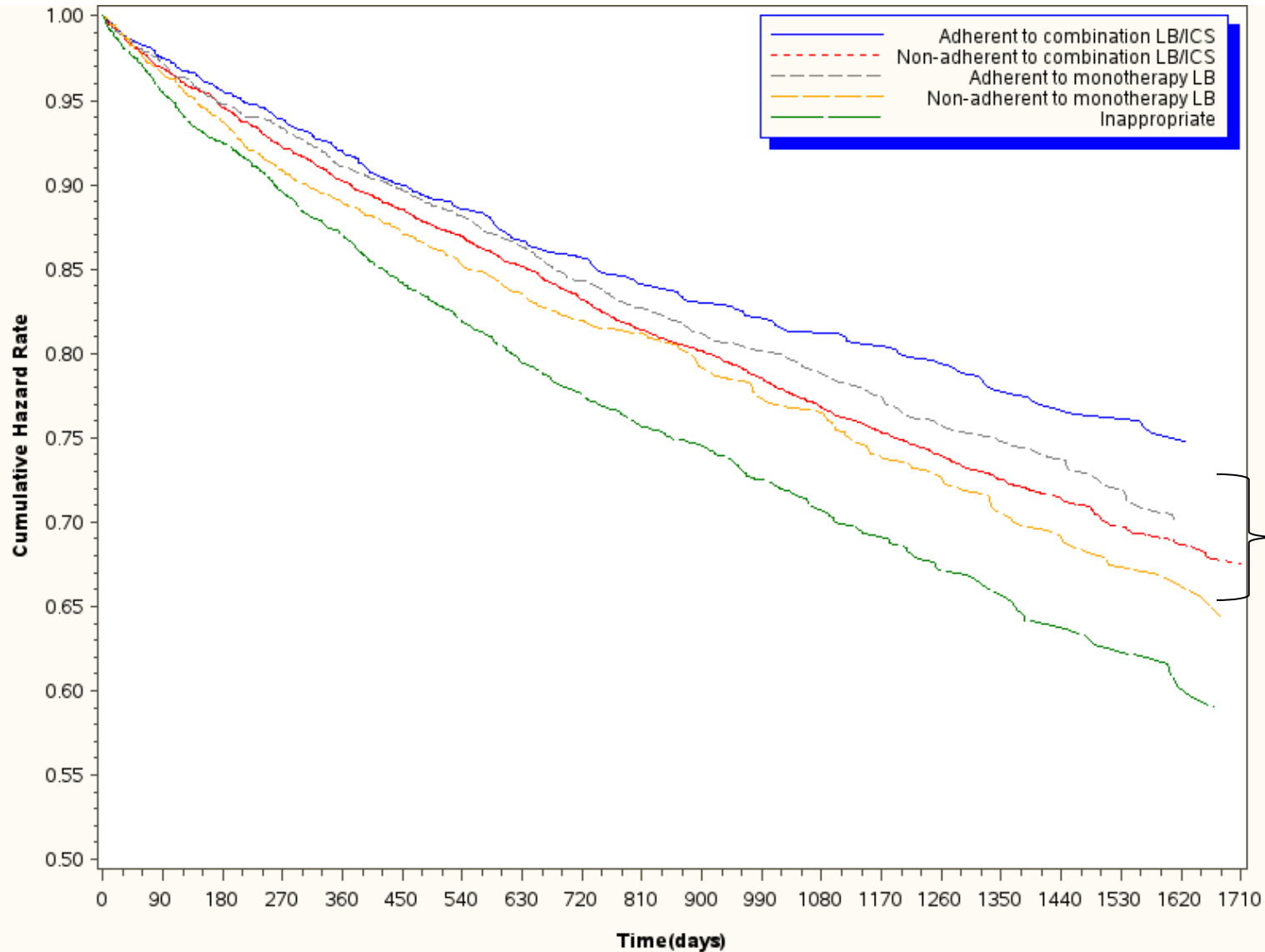
ospedalizzazione per cause cardiache	13.9
riacutizzazione grave per bpc	12.1
riacutizzazione lieve per bpc	19.3



Tassi grezzi di mortalità nei 5 livelli di esposizione e HR rispetto ai trattati aderenti LB/ICS

N=12124, fup-medio=2.4 anni, deceduti=3415, tasso di mortalità= 11.9*100 a.p.

Trattamento	% giorni in trattamento	tasso di mortalità	Hazard Ratio adj	CI95%	
Aderente LB/ICS	13.0	8.2	1	-	-
Non aderente LB/ICS	45.7	11.3	1.26	1.11	1.43
Aderente monoterapia LB	12.5	9.7	1.13	0.97	1.32
Non aderente monoterapia LB	11.1	12.7	1.34	1.16	1.56
Inappropriato	17.6	17.0	1.63	1.43	1.87

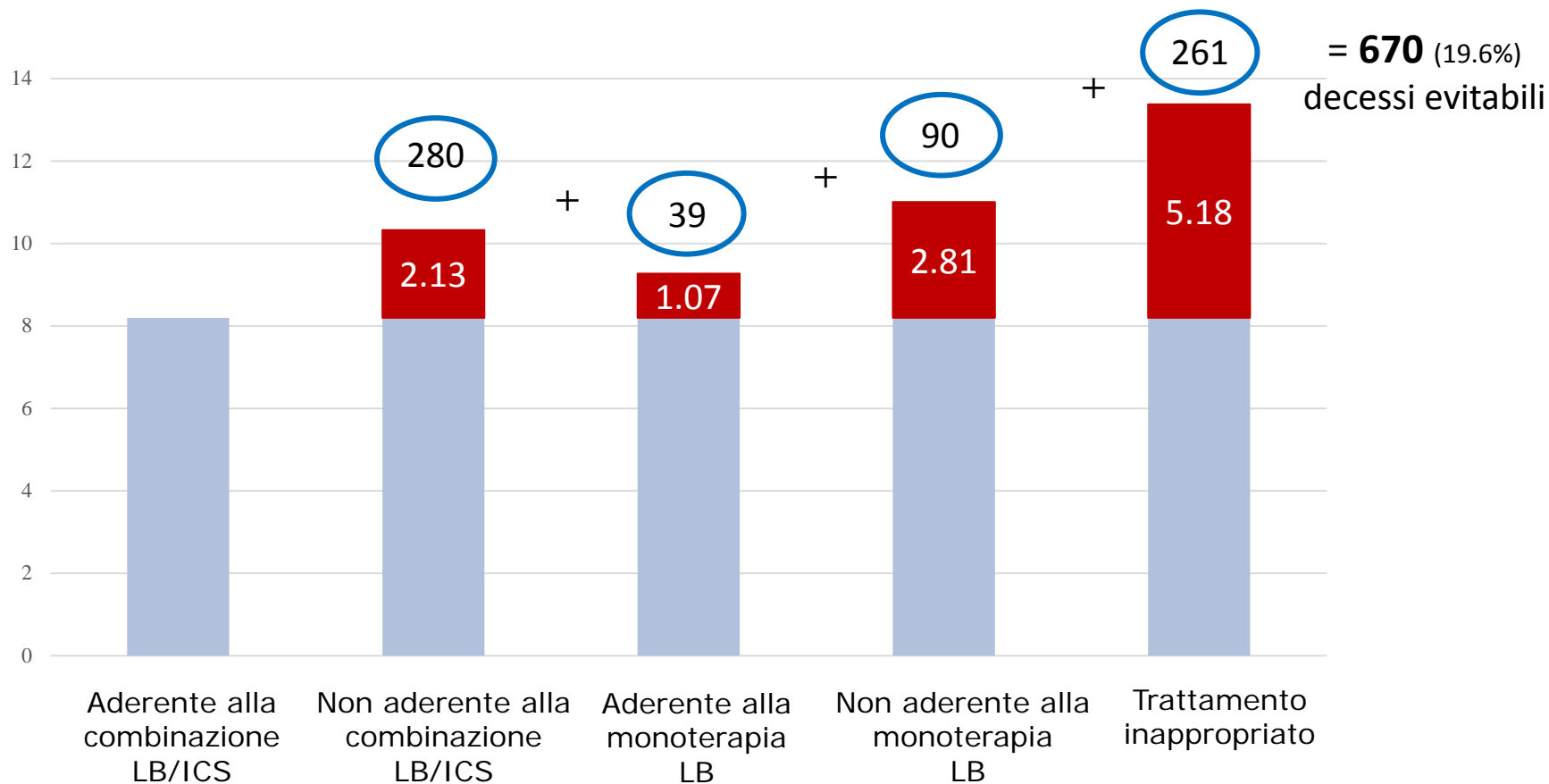


Rispetto ai non aderenti alla combinazione LB/ICS gli individui aderenti alla monoterapia LB hanno una sopravvivenza più alta
 HR=0.89
 [0.79-0.99]



Rischio Attribuibile e mortalità evitabile

Tasso di mortalità aggiustato * 100 a.p.





Tassi grezzi di mortalità nei 5 livelli di esposizione e HR rispetto ai trattati aderenti LB/ICS

Pazienti con recenti esacerbazioni					
N=1389, fup-medio=2.4 anni, deceduti=476, tasso di mortalità= 11.9*100 a.p					
Trattamento	% giorni in trattamento	tasso di mortalità	Hazard Ratio adj	CI95%	
Aderente LB/ICS	14.7	8.7	1	-	-
Non aderente LB/ICS	45.2	14.4	1.65	1.17	2.32
Aderente monoterapia LB	13.7	11.9	1.45	0.96	2.19
Non aderente monoterapia LB	10.0	15.3	1.73	1.14	2.63
Inappropriato	16.5	23.6	2.11	1.47	3.03



Punti di forza e limiti



Per verificare la riproducibilità dei risultati ottenuti l'analisi è stata replicata:

- variando le definizioni dei livelli di aderenza
- valutando gli effetti dell'uso recente del farmaco (finestra di 90 giorni)
- considerando separatamente la mortalità respiratoria e cardiovascolare per le coorti Emilia Romagna e Lazio
- restringendo il tempo di follow-up a 1 e 2 anni

— Risulta particolarmente complesso capire l'effetto di un trattamento in presenza di confondenti che possono condizionare la storia di esposizione e modificare il rischio di mortalità



Conclusioni

- Le analisi **mostrano** che il trattamento che offre la **riduzione di mortalità più alta** è il **trattamento combinato** **ella broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori**.
- L' **aderenza** alla terapia **risulta fondamentale per l'efficacia** del trattamento: essere costantemente aderente alla monoterapia con i broncodilatatori è associato ad una migliore sopravvivenza rispetto al trattamento subottimale LB/ICS combinato.
- La **stima dei decessi evitabili** rappresenta un **utile strumento** per programmi di sanità pubblica e può avere implicazioni anche per la pratica clinica.

OUTPUT



Long-term **O**utcomes and adverse events
of therapy with inhaled corticosteroids,
long-acting beta-2-agonists and anticholinergic drugs
in hospitalised patients with
Chronic Obstructive **P**ulmonary 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

DEP Lazio - COORDINAMENTO

Nera Agabiti
Lisa Bauleo
Valeria Belleudi
Silvia Cascini
Marina Davoli
Mirko Di Martino
Elia 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



“Il mondo è pieno di cose ovvie che nessuno si prende mai la cura di osservare”

Arthur Conan Doyle

