



D/EP/Lazio

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

*XXXVII Congresso dell'Associazione Italiana di Epidemiologia
Seminario satellite*

I "time related" bias in farmacoepidemiologia

Mirko Di Martino

Roma, 4 novembre 2013



Studi sperimentali: potenzialità e limiti

Gli studi clinici controllati e randomizzati (RCT) sono insostituibili per valutare l'efficacia delle terapie farmacologiche (*efficacy*) e necessari per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tuttavia, i risultati che derivano dagli RCT non possono essere generalizzati a tutti i soggetti che utilizzano il farmaco nella reale pratica clinica (*effectiveness*).



I "limiti" degli studi sperimentali

- 1) L'aderenza e la persistenza al trattamento farmacologico sono garantite da un monitoraggio continuo e sistematico;
- 2) i gruppi minoritari, le persone anziane e i pazienti a rischio di eventi avversi sono spesso esclusi dallo studio;
- 3) in pratica clinica i farmaci sono utilizzati per una più ampia gamma di indicazioni rispetto a quelle per cui vengono testati negli RCT;
- 4) i benefici e i danni derivanti dal farmaco non sono misurati su scale confrontabili.



Qual è il contributo degli studi osservazionali?

- 1) Passare dalle valutazioni di *efficacy* (situazione “ideale” e controllata degli RCT) a quelle di *effectiveness* (in pratica clinica esistono numerosi fattori di “disturbo”, tra questi, la presenza di pazienti con polipatologia, che possono assumere un elevato numero di terapie farmacologiche concomitanti);
- 2) valutare gli eventi avversi di lungo periodo;
- 3) scoprire nuovi benefici o nuove indicazioni di farmaci già presenti sul mercato (**metformina: è possibile che un antidiabetico riduca l'incidenza di cancro? Gli studi osservazionali sono stati una “base” per la conduzione di nuovi RCT per la prevenzione e il trattamento del cancro**).



La complessità metodologica degli studi osservazionali

La crescente disponibilità di **sistemi informativi sanitari** ha portato, nell'ultimo decennio, ad una “esplosione” di studi osservazionali che valutano l'impatto dei farmaci.

Tuttavia, questi studi presentano una notevole complessità metodologica spesso sottovalutata. I ***time related bias*** si attestano tra le distorsioni più sottili e ricorrenti.



L'*immortal time bias*

Negli studi di coorte, per “*immortal time*” si intende una parte del periodo di *follow-up* durante la quale, a causa della definizione stessa di esposizione, l'esito in studio **non si può manifestare**.

L'*immortal time bias* è stato identificato per la prima volta negli anni settanta, nel contesto degli studi di coorte sui benefici del trapianto di cuore.

Questa distorsione è recentemente “riapparsa” in molti studi osservazionali, secondo i quali varie terapie farmacologiche risultavano estremamente efficaci nel ridurre la mortalità e l'incidenza di altri esiti sfavorevoli.



Un esempio di *immortal time bias*: corticosteroidi inalatori e mortalità

Lo studio [Sin et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2001] applicava un disegno di coorte per valutare se l'utilizzo di corticosteroidi inalatori (ICS) dopo una dimissione per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) fosse efficace nel ridurre la mortalità per tutte le cause.

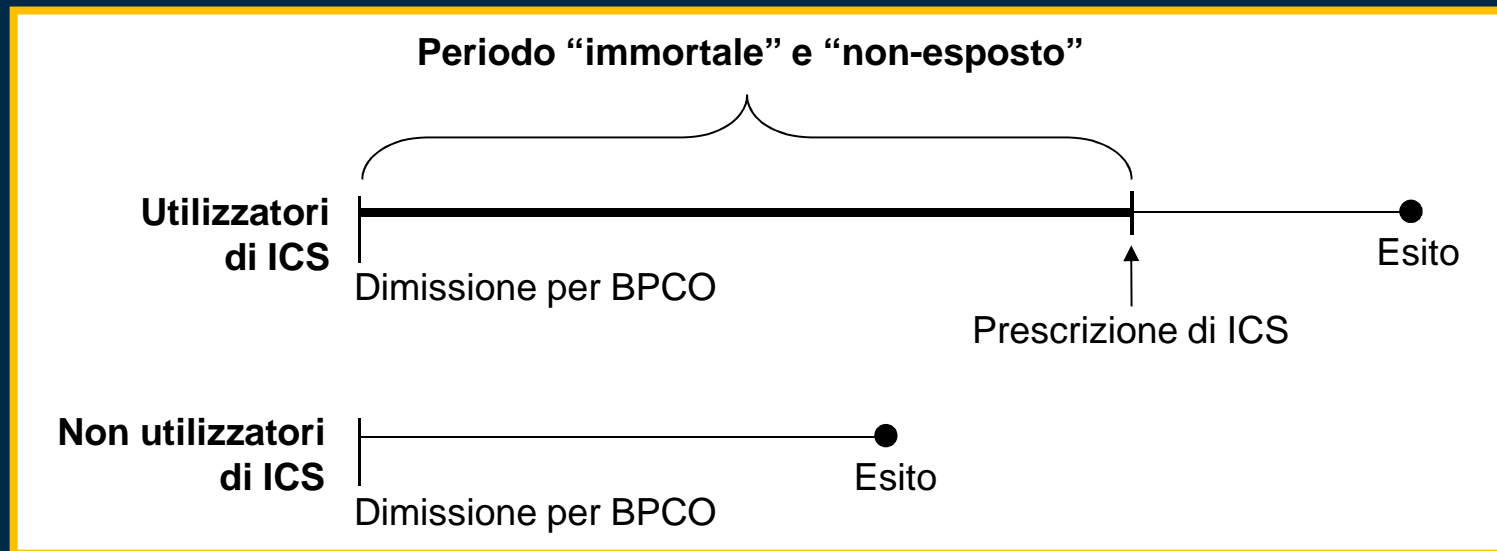
Un totale di 22620 pazienti ricoverati per BPCO tra il 1992 e il 1997 sono stati seguiti per un anno, a partire dalla data della dimissione.

Gli 11481 pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di ICS durante i 90 giorni successivi alla dimissione sono stati classificati come **utilizzatori**. I rimanenti 11139 sono stati classificati come **non utilizzatori**. Sulla base di questa classificazione è stata realizzata un'analisi basata sull'intenzione al trattamento.



L'immortal time nel disegno dello studio

L'intervallo di tempo tra la data della dimissione e la data della prima prescrizione di ICS è definito "immortale", perché in questo periodo non può essersi verificato alcun decesso.



Inoltre, i soggetti sono stati classificati come "utilizzatori" del farmaco durante questo periodo "immortale", quando invece erano non esposti, almeno fino al momento in cui hanno ricevuto la prima prescrizione di ICS.



L'*immortal time* diventa *bias*

La **misclassificazione** di questo periodo di tempo come esposto, quando invece avrebbe dovuto essere classificato come non esposto, genera l'*immortal time bias*.

L'errata attribuzione del tempo-persona determina una **sottostima del tasso di mortalità negli "utilizzatori"** (il denominatore del tasso risulterà erroneamente incrementato da tempo-persona "immortale", in cui non possono, per definizione, manifestarsi decessi) e una **sovrastima del tasso nei "non utilizzatori"**.



L'analisi tempo-dipendente

La soluzione è “semplice”: utilizzare un approccio tempo-dipendente nell'analisi dei dati, che permetta ai pazienti di essere classificati come **non esposti** nel periodo che va dall'inizio dell'osservazione fino alla data della prima prescrizione e come **esposti** dopo tale data.



Analisi *time-fixed* e analisi tempo-dipendente

Tipologia di analisi e tempo-persona	Utilizzatori di ICS			Non utilizzatori di ICS			Rate Ratio (IC 95%)
	Esiti	Anni persona	Tasso *	Esiti	Anni persona	Tasso *	
Analisi “time-fixed”							
Tempo-persona “immortale” e non esposto	0	1500		0	0		
Tempo-persona a rischio	1000	7500		1400	9000		
<i>Totale</i>	<i>1000</i>	<i>9000</i>	11.1	<i>1400</i>	<i>9000</i>	15.6	0.71 0.66-0.77
Analisi “tempo-dipendente”							
Tempo-persona “immortale” e non esposto							
Tempo-persona a rischio	1000	7500		1400	9000		
<i>Totale</i>							

* Tassi per 100 anni-persona.



La "ri-classificazione" del tempo persona immortale

Tipologia di analisi e tempo-persona	Utilizzatori di ICS			Non utilizzatori di ICS			Rate Ratio (IC 95%)
	Esiti	Anni persona	Tasso *	Esiti	Anni persona	Tasso *	
Analisi "time-fixed"							
Tempo-persona "immortale" e non esposto	0	1500		0	0		
Tempo-persona a rischio	1000	7500		1400	9000		
<i>Totale</i>	<i>1000</i>	<i>9000</i>	<i>11.1</i>	<i>1400</i>	<i>9000</i>	<i>15.6</i>	<i>0.71</i> <i>0.66-0.77</i>
Analisi "tempo-dipendente"							
Tempo-persona "immortale" e non esposto	0	0		0	1500		
Tempo-persona a rischio	1000	7500		1400	9000		
<i>Totale</i>	<i>1000</i>	<i>7500</i>	<i>13.3</i>	<i>1400</i>	<i>10500</i>	<i>13.3</i>	<i>1.00</i> <i>0.92-1.08</i>

* Tassi per 100 anni-persona.



Come “riconoscere” l'*immortal time bias*

- L'*immortal time bias* può nascondersi negli studi di coorte in cui l'**esposizione** al farmaco e gli **esiti** vengono **misurati nello stesso periodo** di *follow-up*.
- Ogni volta che un farmaco appare estremamente protettivo, è opportuno ricercare criticamente la presenza di tempo-persona “immortale” nel disegno dello studio e assicurarsi che questo venga correttamente classificato come **non esposto**.



Il *time-window bias* negli studi caso-controllo

Per alcuni anni, i *time-related bias* sono stati segnalati esclusivamente negli studi di coorte e sembrava che gli studi caso-controllo fossero immuni da questa distorsione.

Recentemente, uno studio caso-controllo basato su archivi elettronici di popolazione ha riportato che l'utilizzo di statine è associato ad una **riduzione del rischio** di tumore del polmone **pari al 45%** [Khurana et al., *Chest* 2007]. Considerando le implicazioni di una così elevata riduzione del rischio, l'articolo è stato revisionato per ricercare "spiegazioni alternative".



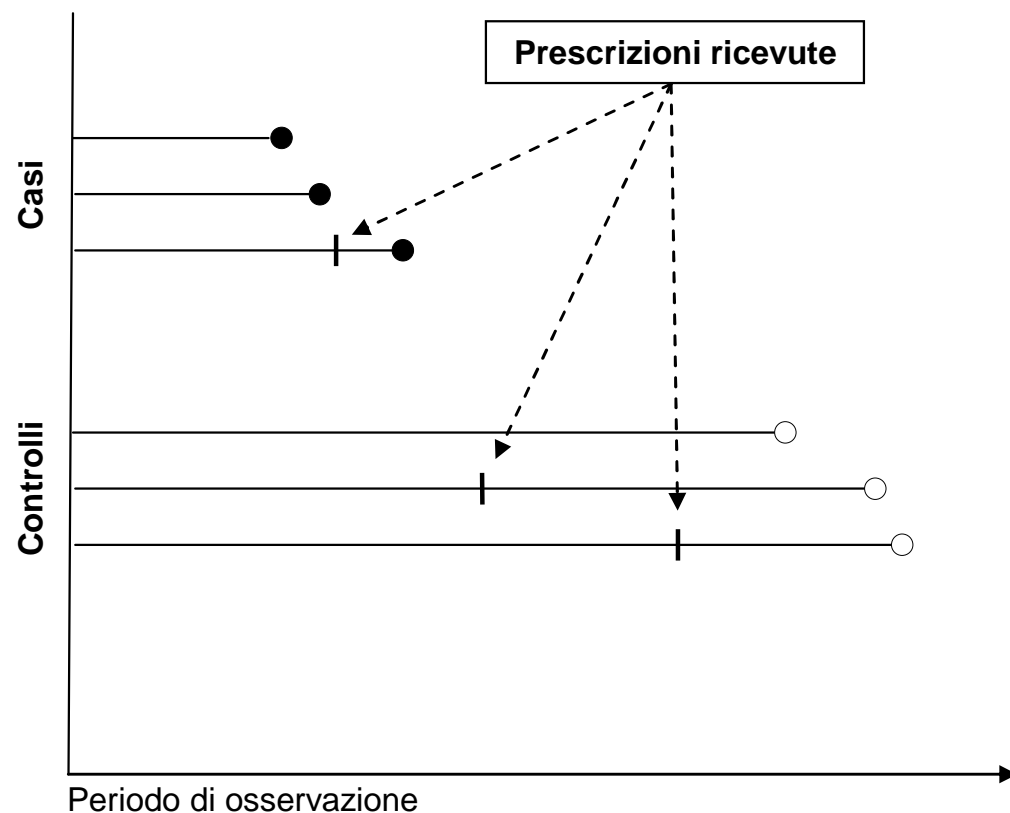
L'analisi "critica" del disegno dello studio

La popolazione in studio era costituita da 483733 soggetti, seguiti dal 1 ottobre 1998 al 1 giugno 2004. Di questi, 7280 pazienti hanno avuto una diagnosi di tumore del polmone durante questo periodo e sono stati classificati come **casi** mentre i rimanenti 476453 soggetti sono stati considerati come **controlli**.

L'**esposizione alle statine** è stata definita, per i casi, come presenza di almeno una prescrizione nel periodo antecedente alla diagnosi di tumore mentre, per i controlli, è stata definita come presenza di almeno una prescrizione prima della fine del periodo di osservazione.



La durata "differenziale" dell'osservazione



La popolazione in studio è stata osservata per 68 mesi: tuttavia, il periodo di osservazione dei **casi** era necessariamente inferiore ai 68 mesi mentre quello dei **controlli** era verosimilmente più vicino all'intero periodo di osservazione.



La “sovra-rappresentazione” di casi non esposti

Sulla base della durata delle finestre temporali, possiamo aspettarci che, rispetto ad un soggetto osservato per l'intero periodo di 68 mesi, un soggetto con un **periodo di osservazione più breve** abbia una **più bassa probabilità di essere stato esposto** alle statine.

Questo determina una “sovra-rappresentazione” di casi non esposti e un'apparente, distorto beneficio del farmaco.



Come quantificare l'impatto della distorsione?

Per quantificare la distorsione, Samy Suissa ha replicato lo studio su una popolazione differente, applicando gli stessi criteri di inclusione.

I controlli sono stati selezionati ponendo due metodi a confronto:

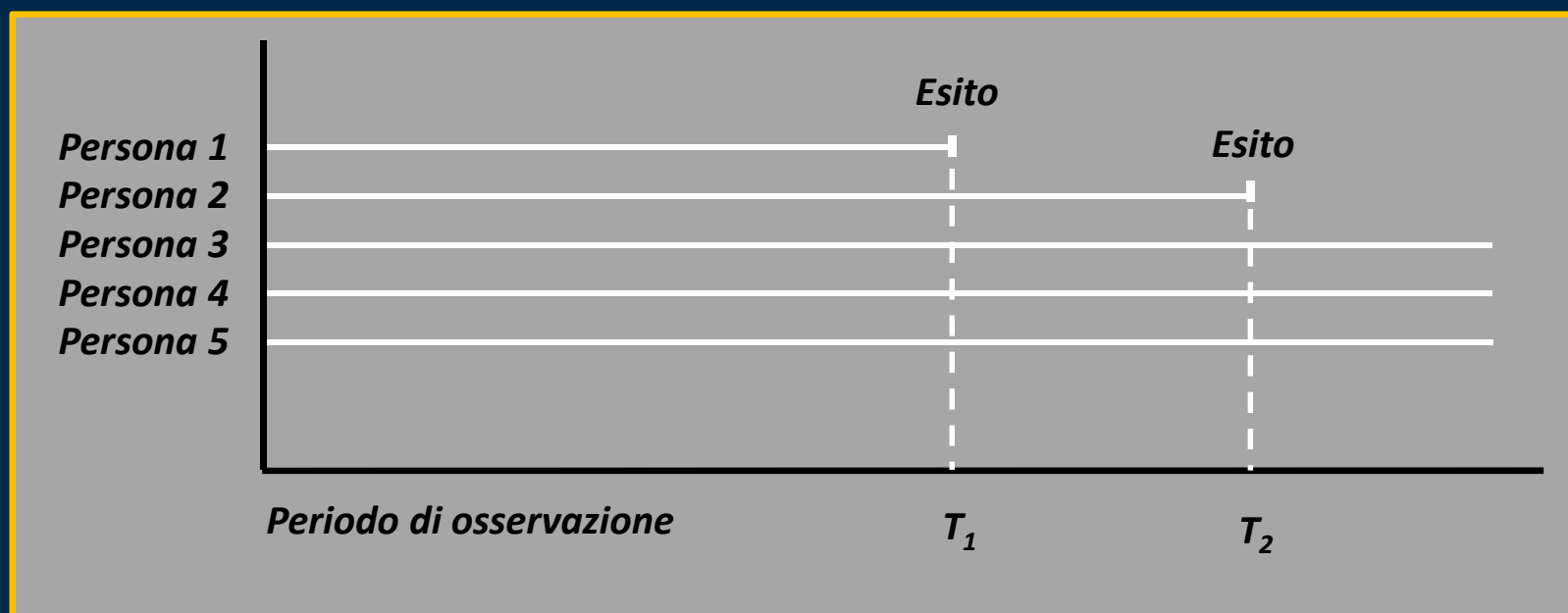
- quello *time independent*, utilizzato da Khurana, noto come (campionamento) a **incidenza cumulativa**;
- quello *time dependent*, il campionamento a **densità di incidenza** (10:1).



Il campionamento a densità di incidenza

I **controlli** vengono appaiati in base al tempo di insorgenza della malattia dei rispettivi **casì**.

Ogni individuo può essere selezionato come controllo in tempi differenti e può divenire, successivamente, un caso.



La selezione dei controlli.



Caratteristiche e implicazioni del campionamento a densità di incidenza

- I controlli vengono appaiati ai casi per tempo di *follow-up*: la durata del periodo di osservazione è identica per i casi e per i controlli, **neutralizzando il *time-window bias***.
- L'esposizione al farmaco viene ricostruita retrospettivamente dalla “data di appaiamento” fino all'origine.
- Oltre che sul tempo di *follow-up*, è possibile appaiare per altri fattori confondenti.
- L'*odds ratio* prodotto dalla regressione logistica condizionata è una buona stima del *rate ratio* (equivalenza con la regressione di Poisson).



L'impatto della distorsione

Nello studio replicato da Suissa, il campionamento “*time-independent*” porta ad ottenere un **odds ratio pari a 0.62** (IC 95%: 0.55 – 0.71), suggerendo un effetto estremamente protettivo delle statine sull'incidenza di cancro al polmone.

Al contrario, l'appropriato utilizzo del campionamento a densità di incidenza produce un **rate ratio pari a 0.99** (IC 95%: 0.85 – 1.16), escludendo qualsiasi effetto benefico delle statine.



Il change in adherence bias negli studi caso-controllo

Effetti del trattamento “*evidence-based*” nella prevenzione secondaria dell’infarto miocardico acuto

(Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013)



I trattamenti “evidence based” nella prevenzione secondaria dell’infarto miocardico acuto

Le linee guida raccomandano il trattamento combinato con antiaggreganti, betabloccanti, sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina e statine nella **prevenzione secondaria dell’infarto miocardico acuto (IMA)**.

Le evidenze disponibili dai *trial* clinici si focalizzano sull’effetto dei **singoli trattamenti farmacologici** piuttosto che sulla loro “azione” combinata.



Obiettivo dello studio, fonte dei dati, criteri di selezione della coorte e *follow-up*

Obiettivo. Misurare l'effetto dell'aderenza alla terapia combinata sull'occorrenza di nuovi infarti (e sulla mortalità).

Fonte dei dati. Sistema informativo ospedaliero, farmaceutica territoriale ed erogazione diretta, registro delle cause di morte.

Popolazione in studio. Sono stati arruolati tutti i pazienti dimessi dall'ospedale con diagnosi di infarto miocardico acuto nel biennio 2006-2007 (solo pazienti al primo episodio di infarto).

Follow-up. Il periodo di *follow-up* è compreso tra la data di dimissione e il 31/12/2009.

Disegno dello studio. Caso-controllo dentro la coorte.



Aderenza: misura della "distanza dalle linee guida"

In questo studio, l'aderenza alla terapia farmacologica, calcolata sul paziente, è una misura della **distanza dalle linee guida**.

Questa distanza può dipendere da molteplici fattori, quali: il comportamento del paziente, la terapia raccomandata alla dimissione, la terapia raccomandata nelle visite specialistiche, le indicazioni del medico di medicina generale.



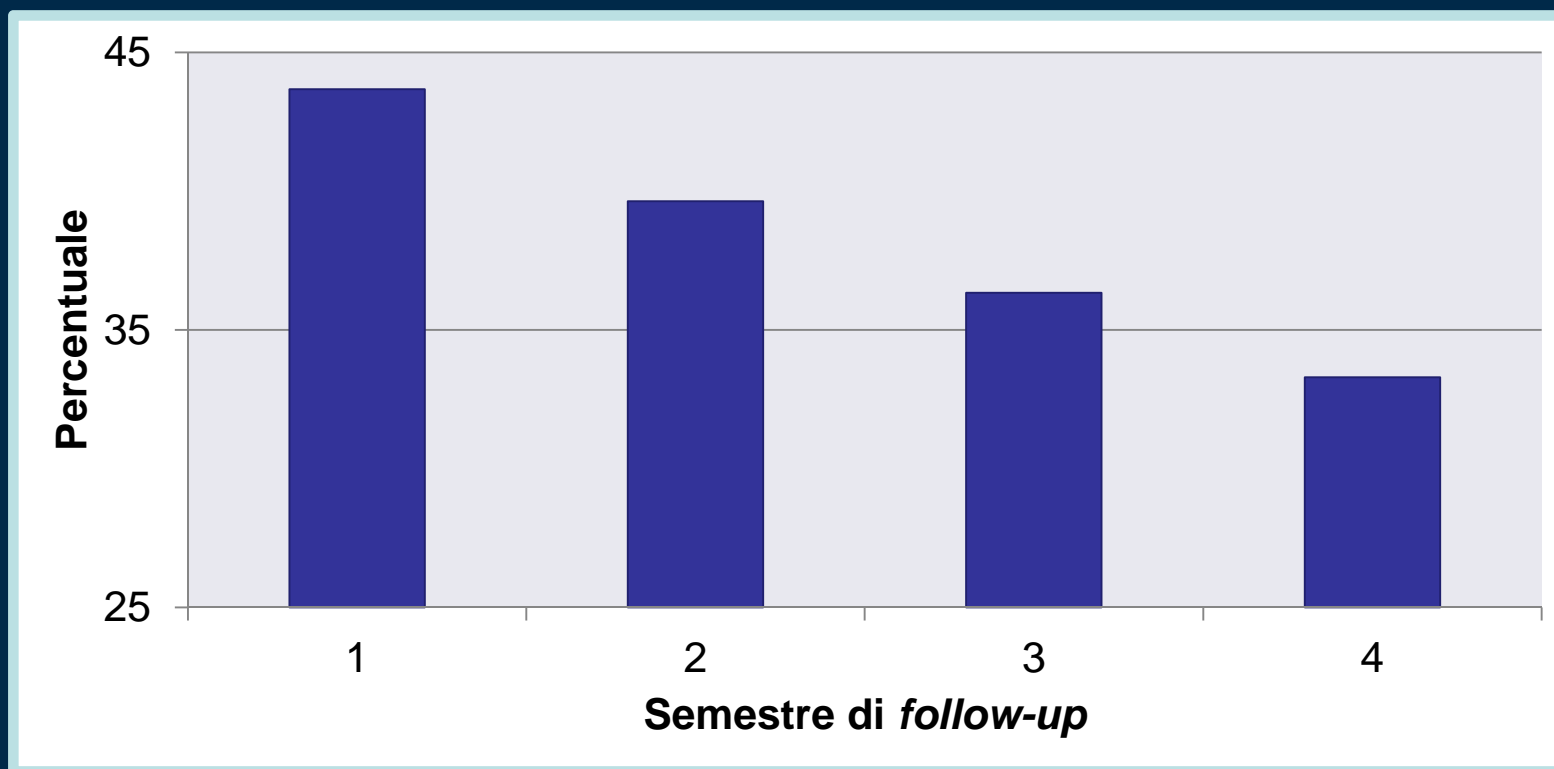
Il *change in adherence*

Nei casi in cui l'inizio del periodo di osservazione sia determinato da un **evento acuto** "traumatico", accade frequentemente che l'aderenza del paziente, inizialmente elevata, diminuisca progressivamente a mano a mano che ci si allontana dall'evento iniziale [*Filippi et al., J Cardiovasc Med 2009*].

Questo fenomeno risulta particolarmente accentuato nel caso in cui l'esposizione sia costituita da **trattamenti farmacologici cronici**, osservati su **lunghi periodi di follow-up**.



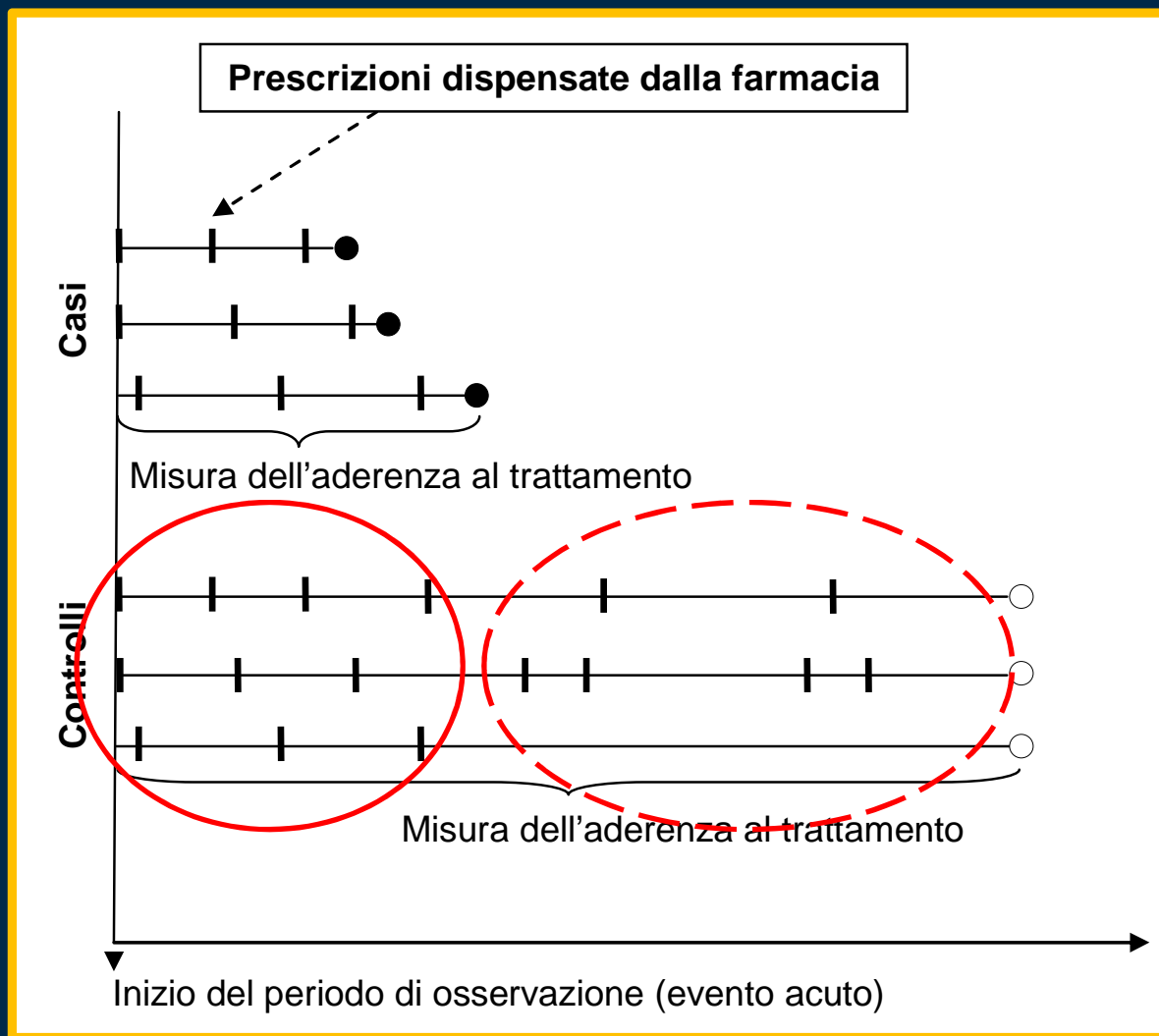
Proporzione di pazienti in terapia *evidence-based* nel tempo di *follow-up*



La presenza del farmaco è identificata da almeno due prescrizioni. Sono stati tenuti in considerazione i periodi di copertura terapeutica derivanti dai semestri precedenti (*overflow*). Farmacoutilizzazione spontanea: le analisi sono state ristrette ai soli pazienti senza esiti e ricoveri intermedi.



Dalla coorte al caso-controllo dentro la coorte: campionamento *time-independent*



Con un campionamento *time-independent*, i pazienti in trattamento che divengono “precocemente casi” avranno una maggiore probabilità di essere classificati come “aderenti”.
La **densità delle prescrizioni** è molto elevata subito dopo l’evento acuto, poi inizia a decrescere.



Il *change in adherence bias*

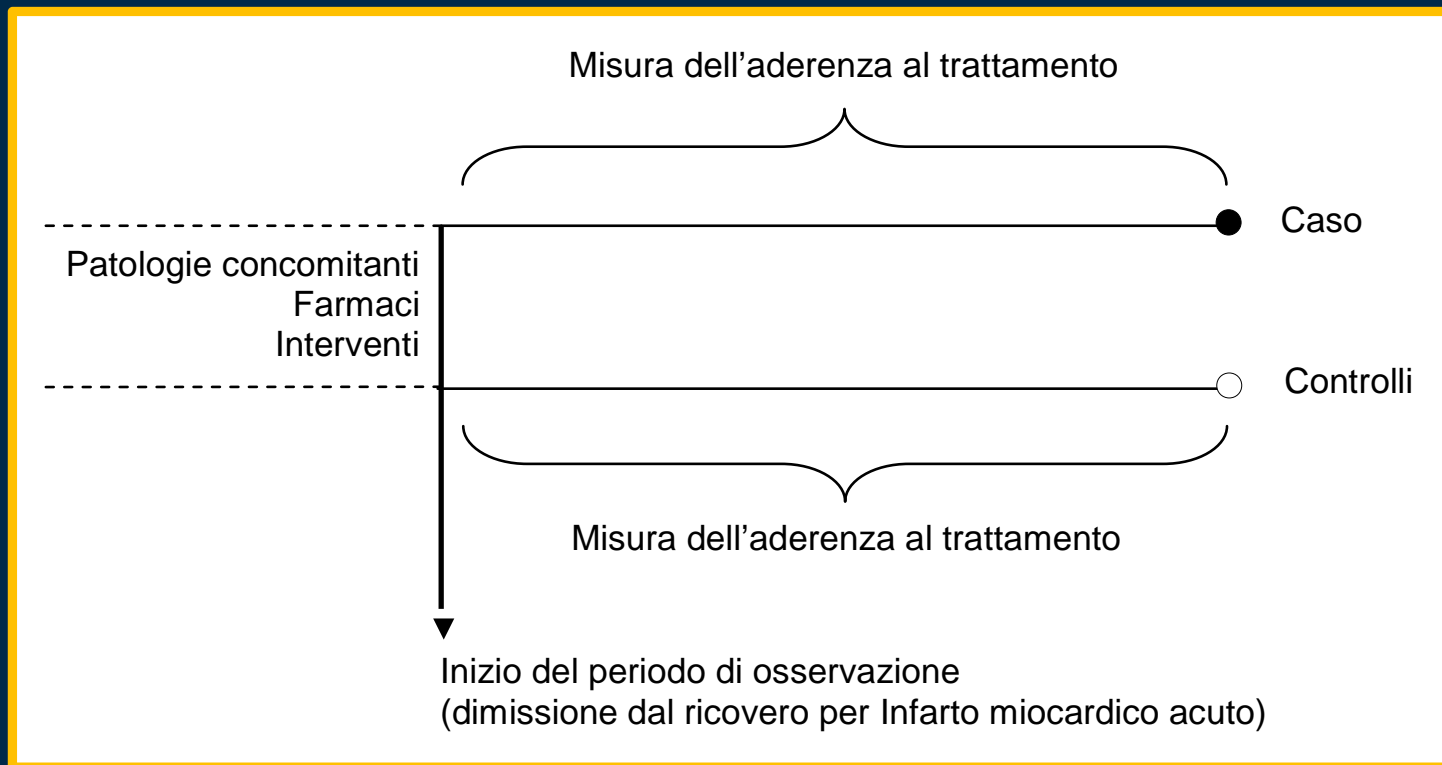
Questo fenomeno “*time-related*” comporta una “**sovra-rappresentazione**” di casi aderenti.

L’**effetto protettivo** di una terapia “conforme alle linee guida” risulta **sottostimato**.



Dalla coorte al caso-controllo dentro la coorte: campionamento *time-dependent*

Per “neutralizzare” il *change in adherence bias* è stato utilizzato un campionamento a **densità di incidenza** (4:1, per età e genere).



L'esposizione dei casi e dei controlli viene misurata in una finestra temporale della **medesima durata**.



La misura dell'esposizione

- La farmacoutilizzazione è stata ricostruita retrospettivamente, dalla “data di appaiamento” fino all’origine (data della dimissione per IMA).
- Per ciascuno dei trattamenti in studio, l’aderenza alla terapia è stata misurata attraverso la proporzione di giorni coperti (*Proportion of Days Covered* - PDC), calcolata sulla base delle dosi definite giornaliere. Sono stati considerati **aderenti** i pazienti con una copertura terapeutica $\geq 75\%$.
- Sono state valutate diverse combinazioni terapeutiche: nessuna terapia *evidence based*, trattamento con 1, 2, 3, 4 terapie *evidence based*.



La misura dell'esposizione: esempi

Paziente '1'

Terapie "Evidence-based" (EB)	PDC
Antiaggreganti	< 75%
Betabloccanti	< 75%
ACE-Inibitori o Sartani	< 75%
Statine	Nessuna prescrizione
Classificazione	Nessuna terapia EB

Paziente '2'

Terapie EB	PDC
Antiaggreganti	≥ 75%
Betabloccanti	≥ 75%
ACE-Inibitori o Sartani	< 75%
Statine	Nessuna prescrizione
Classificazione	2 terapie EB

Paziente '3'

Terapie EB	PDC
Antiaggreganti	≥ 75%
Betabloccanti	≥ 75%
ACE-Inibitori o Sartani	≥ 75%
Statine	≥ 75%
Classificazione	4 terapie EB (Politerapia completa)



Risultati


Sono stati arruolati 6885 pazienti con un primo episodio di infarto miocardico acuto. Il 67,5% dei soggetti era di sesso maschile, l'età media era di 72,5 anni per le femmine e di 63,7 anni per i maschi.

Lo studio caso-controllo dentro la coorte si basa su 778 casi per l'analisi dei successivi infarti del miocardio.

Tempo mediano di osservazione (giorni)			
Campionamento <i>time-dependent</i>		Campionamento <i>time-independent</i>	
Casi	Controlli	Casi	Controlli
N=778	N=3112	N=778	N=3112
277	277	277	1033



L'effetto della politerapia sull'occorrenza di successivi IMA

Combinazioni terapeutiche	Campionamento <i>time-dependent</i>			Campionamento <i>time-independent</i>		
	Odds Ratio*	IC 95%	P-value	Odds Ratio*	IC 95%	P-value
Nessuna terapia EB	1.00	-	-			
1 terapia EB	0.73	0.57-0.97	0.018			
2 terapie EB	0.49	0.38-0.62	<0.001			
3 terapie EB	0.37	0.28-0.47	<0.001			
4 terapie EB	0.23	0.15-0.37	<0.001			

* Regressione logistica condizionata. Valori aggiustati per: PTCA nel ricovero indice (IMA); bypass nel ricovero indice; durata del ricovero indice; scompenso cardiaco; diabete; nefropatie croniche; malattie delle arterie, arteriole e capillari; pregresso utilizzo di ACE-inibitori o sartani.



L'effetto della politerapia sull'occorrenza di successivi IMA

Combinazioni terapeutiche	Campionamento <i>time-dependent</i>			Campionamento <i>time-independent</i>		
	Odds Ratio*	IC 95%	P-value	Odds Ratio*	IC 95%	P-value
Nessuna terapia EB	1.00	-	-	1,00	-	-
1 terapia EB	0.73	0.57-0.97	0.018	0.84	0.56-1.26	0.402
2 terapie EB	0.49	0.38-0.62	<0.001	0.55	0.38-0.81	0.002
3 terapie EB	0.37	0.28-0.47	<0.001	0.62	0.42-0.92	0.016
4 terapie EB	0.23	0.15-0.37	<0.001	1.06	0.53-2.10	0.869

* Regressione logistica condizionata. Valori aggiustati per: PTCA nel ricovero indice (IMA); bypass nel ricovero indice; durata del ricovero indice; scompenso cardiaco; diabete; nefropatie croniche; malattie delle arterie, arteriole e capillari; pregresso utilizzo di ACE-inibitori o sartani.



Conclusioni

I *time related bias* discussi in questa presentazione sono facce diverse di una stessa medaglia: tutti derivano dall'analisi "statica" di un'esposizione tempo-dipendente.

Negli studi di coorte, questo si traduce in una misclassificazione del tempo persona, negli studi caso-controllo, in una "opportunità" differenziale di esposizione.

Nonostante la natura "intuitiva" di queste distorsioni e nonostante l'esistenza di metodi e disegni capaci di renderle ininfluenti, questi errori sistematici persistono tenacemente nella letteratura scientifica *peer-reviewed*, suggerendo estrema cautela nell'interpretazione e nell'utilizzo dei risultati.

Fai attenzione quando leggi libri di medicina.

Potresti morire per un errore di stampa.

Mark Twain



Bibliografia

1. Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. *J Cardiovasc Med* 2009; 10(9): 714-8.
2. Khurana V, Bejjanki HR, Caldito G, Owens MW. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest* 2007; 131(5): 1282-8.
3. Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, Fusco D, Belleudi V, Arcà M, Pinnarelli L, Perucci CA, Davoli M. Effect of evidence-based drug therapy on long-term outcomes in patients discharged after myocardial infarction: a nested case-control study in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 649-657.
4. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 580-4.
5. Suissa S, Dell'aniello S, Vahey S, Renoux C. Time-window bias in case-control studies: statins and lung cancer. *Epidemiology* 2011; 22(2): 228-31.
6. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol* 2008; 167(4): 492-9.
7. Suissa S. Randomized Trials Built on Sand: Examples from COPD, Hormone Therapy, and Cancer. *Rambam Maimonides Med J* 2012; 3(3): e0014.