



Corticosteroidi inalatori e mortalità nella BPCO*

Christine Macie, MD; Kate Wooldrage, BSc; Jure Manfreda, MD;
Nicholas R. Anthonisen, MD, PhD

Obiettivi dello studio: Valutare l'influenza dei corticosteroidi inalatori (CSI) sulla mortalità nei pazienti affetti da BPCO, che è ancor oggi una questione aperta.

Fonte dei dati: La Sanità della Provincia di Manitoba è dotata di un ampio database di ricerca che include le informazioni farmaceutiche.

Disegno dello studio e popolazione: In una coorte di soggetti, abbiamo esaminato la mortalità tra i 90 ed i 365 giorni successivi alla dimissione dal ricovero ospedaliero causato dalla BPCO, confrontando quei soggetti che avevano ricevuto steroidi inalatori entro i 90 giorni dalla dimissione ospedaliera con i soggetti che non ne avevano ricevuti. Sono stati usati i modelli del rischio proporzionale di Cox con le correzioni per l'assunzione di altri farmaci respiratori, la comorbidità ed il numero di visite mediche prima e dopo la dimissione dall'ospedale. Inoltre, abbiamo confrontato la mortalità rispettivamente nei pazienti che avevano ricevuto gli steroidi inalatori con coloro che avevano ricevuto altri farmaci respiratori, ma non gli steroidi inalatori, e con coloro che non avevano ricevuto nessuna terapia. Usando l'analisi "nested" caso - controllo, abbiamo valutato il momento temporale della prescrizione degli steroidi inalatori in relazione agli eventi mortali.

Risultati: Nella popolazione con età > 65 anni, l'uso degli steroidi inalatori era associato ad una riduzione del 25% della mortalità fra i 90 e 365 giorni dopo la dimissione dall'ospedale, mentre la mortalità risultava aumentata con l'uso del broncodilatatore, il numero di visite mediche, l'età e le comorbidità. Inoltre, l'esclusione dei soggetti che avevano avuto una diagnosi di asma o avevano ricevuto gli steroidi inalatori prima dell'ospedalizzazione non cambiava il risultato. Nella popolazione con età tra i 35 e 64 anni gli steroidi inalatori risultavano associati con una riduzione ancora più grande della mortalità. I soggetti che avevano ricevuto solo i broncodilatatori ma nessuno steroide hanno evidenziato una mortalità superiore rispetto a chi non aveva ricevuto broncodilatatori od aveva ricevuto sia i broncodilatatori che gli steroidi inalatori. La riduzione della mortalità globale era dovuta in gran parte alla diminuzione delle morti per problemi cardiovascolari. L'assunzione degli steroidi inalatori entro i 30 giorni della morte risultava protettiva, ma questo non si verificava per intervalli di tempo più lunghi.

Conclusioni: La terapia con CSI ha ridotto la mortalità nei pazienti affetti da BPCO; l'effetto era particolarmente rilevante per la mortalità cardiovascolare ed era di breve durata in quanto dipendeva dall'assunzione recente.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:5-11)

Parole chiave: mortalità cardiovascolare; BPCO; analisi del database; mortalità

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HR = rapporto di rischio; ICD-9 = classificazione internazionale delle malattie, nona revisione; CSI = corticosteroidi inalatori; OR = rapporto di probabilità

Numerosi studi hanno valutato il decorso clinico di pazienti affetti da BPCO ai quali erano stati prescritti corticosteroidi inalatori (CSI).¹⁻⁶ In quattro studi,^{1-3,6} i CSI erano stati prescritti nei 90 giorni successivi alla dimissione da un ricovero ospedaliero dovuto alla riacutizzazione della BPCO; tale intervallo temporale rappresenta un periodo di relativa

instabilità clinica, in cui la probabilità sia di un nuovo ricovero ospedaliero sia di morte risultano entrambe elevate, e si suppone che la terapia con CSI sia stata somministrata ai pazienti ad alto rischio. In tale tipologia di pazienti con età superiore ai 65 anni trattati con CSI, il rischio di morte risultava ridotto del 21% durante 1 anno in un fol-

low-up condotto in Ontario^{1,7} e del 25% in un follow-up di 3 anni condotto in Alberta.² Nel Regno Unito, il rischio di morte non ponderato risultava ridotto del 30% nei pazienti affetti da BPCO con più di 50 anni.³ Invece, nessuna riduzione nel tasso di mortalità ad un anno è stata riscontrata nei pazienti di età superiore ai 55 anni nello Saskatchewan.⁶ Nel Regno Unito la mortalità globale, nell'arco temporale di 3 anni, risultava ridotta nei pazienti con più di 50 anni che avevano ricevuto almeno tre prescrizioni di fluticasone durante i primi 6 mesi successivi alla dimissione.⁴ Un tal beneficio non è stato riscontrato nello studio degli Stati Uniti⁵ e nello studio dello Saskatchewan⁶ usando sia un'analisi intention-to-treat sia un'analisi temporale. Il nostro obiettivo è determinare l'influenza dei CSI sia sulla mortalità totale sia su quella causa-specifica in un gruppo di pazienti affetti da BPCO usando il database sanitario per la ricerca della provincia di Manitoba.

MATERIALI E METODI

Database

La provincia di Manitoba fornisce un'assicurazione universale sanitaria per tutti i suoi cittadini residenti (circa 1,1 milioni). Per scopi di ricerca, il Manitoba Population Health Research Repository integra in forma anonima le registrazioni di tutti i contatti intercorsi tra medici e pazienti sia ricoverati sia non ricoverati, le statistiche vitali (per data e causa della morte) e la registrazione della prescrizione di farmaci. Questo database è collegato mediante un identificatore anonimo al registro dell'anagrafe, che fornisce la durata della copertura dell'assicurazione contro le malattie per ogni persona che risiede nella provincia di Manitoba; la copertura assicurativa ha termine qualora la persona si trasferisca fuori dalla provincia o muoia. I contatti col medico sono individuati sulla base delle domande di indennizzo delle parcelle pagate in cui sono descritti i servizi forniti e la diagnosi per cui i servizi sono stati resi. Il database del Drug Programs Information Network è generato dalle farmacie provinciali che indicano l'erogazione del farmaco in tempo reale per facilitare l'individuazione di eventuali problemi, quali le interazioni tra

farmaci ed il copagamento del farmaco. Tale registro elenca tutti i farmaci erogati ad eccezione di quelli forniti ai pazienti in sede ospedaliera. Il database dei farmaci registra, in forma anonima, tramite degli identificatori univoci i destinatari del farmaco e le informazioni sul farmaco che viene erogato (cioè, il codice chimico,⁸ il numero di identificazione del farmaco, la data e quantità erogata, il numero di giorni coperti dal farmaco fornito ed il costo).

Soggetti

Sono state identificate tutte le persone che erano state ricoverate in ospedale fra il 1° aprile 1996 e 31 marzo 2000 ed erano state dimesse con una diagnosi primaria di BPCO (cioè, in base alla classificazione internazionale delle malattie, nona revisione [ICD-9], codici 490 [bronchite non altrimenti specificata], 491 [bronchite cronica], 492 [enfisema] e 496 [ostruzione cronica delle vie aeree]).⁹ Al momento del ricovero in ospedale i soggetti dovevano avere un'età \geq a 35 anni, risiedere stabilmente nella provincia da almeno 1 anno e continuare, dopo la dimissione ospedaliera, a risiedervi per almeno 1 anno o fino alla morte, se questa si verificava entro l'anno.

Variabili

La variabile principale dello studio era la mortalità per qualsiasi causa nei 365 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale. Abbiamo ricavato la data e la causa della morte. Le cause della morte sono state catalogate in base ai certificati di morte e sono state divise nei seguenti tre gruppi: BPCO ed asma (ICD-9 codice 493); cardiovascolare (ICD-9 codici 390-459 e 798); e tutte le altre cause.⁹

Covariabili: Al ricovero ospedaliero indice, abbiamo determinato l'età ed il sesso dei soggetti nonché il numero di visite mediche per BPCO ed asma che si erano verificate durante l'anno precedente il ricovero ospedaliero. La comorbilità è stata valutata usando il punteggio di comorbilità di Charlson basato sulle diagnosi secondarie che erano indicate alla dimissione dal ricovero indice.¹⁰ Per ogni soggetto sono state ottenute le registrazioni riguardanti le prescrizioni di CSI, β -agonisti, ipratropio bromuro, teofillinici, antibiotici e corticosteroidi orali erogati durante l'anno precedente al ricovero ospedaliero indice, così come fra la dimissione dall'ospedale e la fine del periodo di osservazione di un anno, o alla data della morte, se questa sopraggiungeva prima. L'uso di farmaci respiratori oltre ai CSI ed il numero di visite del medico sono stati considerati come indicatori della gravità di malattia.

Disegno

Abbiamo escluso dall'analisi i pazienti che sono morti entro 90 giorni dalla dimissione dell'ospedale per parificare nei soggetti restanti l'opportunità di ricevere terapia con CSI. Tutti sono stati seguiti per 1 anno o fino alla morte. Le analisi sono state effettuate separatamente per i soggetti con età tra 35-64 anni e per quelli con età > 65 anni. Due disegni di studio sono stati effettuati.

Nello studio della popolazione, i soggetti che avevano avuto almeno una prescrizione per CSI nei 90 giorni successivi alla dimissione ospedaliera sono stati confrontati con coloro che non ne avevano avuta alcuna per stimare il rischio di morte durante i 275 giorni successivi. Inoltre, i soggetti che non hanno avuto CSI sono stati suddivisi in coloro che avevano ricevuto broncodilatatori e coloro che non ne avevano avuti. I tre gruppi sono stati confrontati rispetto al rischio di morte, assumendo il gruppo con broncodilatatore come riferimento. Da ultimo, le analisi sono state ripetute per confrontare il rischio di morire per cause specifiche.

In un'analisi "nested" caso-controllo, i soggetti che erano

*Dal Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.

Questa ricerca è stata supportata da Medical Research Council Canada.

Gli autori hanno dichiarato all'ACCP l'inesistenza di conflitti d'interesse con le compagnie/organizzazioni delle quali prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 2 settembre 2005; revisione accettata il 17 aprile 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Nicholas R. Anthonisen, MD, Department of Medicine, University of Manitoba, Respiratory Hospital RS 319, 810 Sherbrook St, Winnipeg, MB, Canada R3A 1R8; e-mail: nanthonisen@exchange.hsc.mb.ca

(CHEST 2006; 130:640-646)

deceduti tra i 90 e 365 giorni dopo la dimissione dall'ospedale sono stati confrontati, in merito all'assunzione di CSI prima della morte (la data indice), con i soggetti di controllo, abbinati per età e sesso, che erano ancora in vita in quel determinato momento. Era così possibile, per lo stesso individuo, essere sia un paziente che un soggetto di controllo. I pazienti ed i soggetti di controllo sono stati confrontati per quanto riguardava l'assunzione più recente di CSI nel periodo tra la dimissione dall'ospedale e la data indice. L'assunzione dei CSI è stata divisa nei seguenti cinque gruppi che si escludevano a vicenda: CSI entro 30 giorni; CSI tra 30-60 giorni; CSI tra 60-90 giorni; e CSI oltre i 90 giorni fino a prima della morte o nessuna assunzione. Questa analisi è stata ripetuta per le morti attribuite a BPCO ed a cause cardiovascolari.

Analisi statistica

I modelli proporzionali di rischio di Cox sono stati usati per analizzare la popolazione studiata. La regressione logistica condizionale è stata usata per analizzare lo studio "nested" caso-controllo. Sia i rapporti di rischio (HR) che quelli di probabilità (OR) sono stati ponderati per gli effetti dell'età, del sesso, del punteggio di comorbilità di Charlson, delle visite mediche durante l'anno prima del ricovero ospedaliero e della terapia ricevuta alla dimissione dall'ospedale. Gli intervalli di confidenza al 95% (IC) sono stati calcolati per i rapporti HR e OR. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi se $p < 0,05$. Per l'analisi, è stato usato un pacchetto di programmi statistico (SAS, versione 8.2; Istituto SAS; Cary, NC). Lo studio è stato approvato dalla Commissione Etica dell'Università di Manitoba e dal Comitato per la Privacy delle Informazioni Sanitarie di Manitoba.

RISULTATI

Di 5.491 persone dimesse dall'ospedale con una diagnosi di BPCO tra il 1996 ed il 2000, 1.007 (18,0%) avevano un'età tra i 35 ed i 64 anni e 4.584 (82,0%) erano più anziani. Dei soggetti con più di 65 anni, 562 (12,3%) morirono entro 90 giorni e sono stati esclusi dall'analisi. I 4.022 soggetti restanti sono stati divisi nei seguenti due gruppi: 1.629 soggetti (40,4%) che hanno ricevuto CSI entro 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale; e 2.393 soggetti (59,5%) che non ne hanno ricevuti (Figura 1).

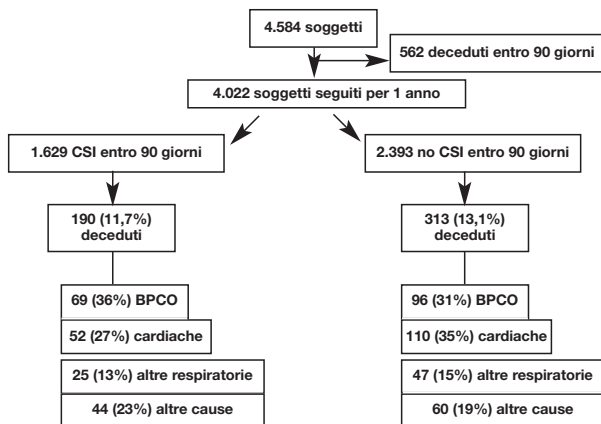


FIGURA 1. Diagramma di flusso del trattamento dei soggetti con età ≥ 65 anni che sono stati ricoverati in ospedale per BPCO.

Tra i 1.007 soggetti fra 35 e 64 anni, 42 (4,1%) morirono nei primi 90 giorni e sono stati esclusi dall'analisi. I 965 soggetti restanti sono stati divisi nei seguenti due gruppi: 369 soggetti (38,2%) che hanno ricevuto CSI entro 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale; e 596 soggetti (61,8%) che non ne hanno ricevuti (Tabella 1).

Le caratteristiche dei soggetti che sono stati curati e non sono stati curati con CSI sono confrontate in Tabella 1. Per entrambi i gruppi d'età, in quei soggetti che hanno assunto i CSI era più probabile l'assunzione anche di altri farmaci nei 90 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale. Inoltre, nell'anno precedente il ricovero ospedaliero, avevano avuto più visite mediche per BPCO ed asma, ed era più probabile assumessero altri farmaci respiratori. Fra i soggetti nel gruppo più anziano, il trattamento con CSI risultava associato in modo significativo ad una comorbilità minore.

Per i soggetti fra i 35 e 64 anni, il tasso di mortalità fra 90 e 365 giorni era del 3,3% in quelli trattati con CSI e del 6% in quelli non trattati. L'analogo tasso di mortalità per i soggetti oltre i 65 anni era dell'11,7% nei trattati con CSI e del 13,1% in quelli non trattati (Figura 1). La Tabella 2 mostra l'effetto dei CSI sulla mortalità nel modello di Cox modificato per l'influenza delle covariabili selezionate. Nei soggetti con più di 65 anni, l'uso di CSI era associato ad una riduzione del 25% della mortalità. L'uso dell'ipratropio e della teofillina così come l'età, il sesso, la comorbilità ed il numero di visite mediche precedenti erano tutte associate con un rischio di morte aumentato. Nei soggetti tra i 35 e 64 anni, in quei soggetti trattati con CSI, la riduzione della mortalità era ancora più grande (53%).

Nel gruppo dei soggetti con età ≥ 65 anni, abbiamo ripetuto la suddetta analisi dopo aver escluso tutti i soggetti che avevano avuto, nell'anno precedente il ricovero, un rimborso medico per asma ($n = 761$). La riduzione della mortalità legata all'uso di CSI non è stata influenzata (HR aggiustato: 0,76; IC al 95%: 0,61-0,95). Inoltre, escludendo tutti i soggetti che avevano assunto i CSI nell'anno precedente il ricovero ($n = 1.718$), la riduzione della mortalità associata con l'uso di CSI dopo la dimissione dall'ospedale risultava ancora più elevata (HR aggiustato: 0,66; ICI al 95%: 0,48-0,91).

Nell'analisi della popolazione, i soggetti sono stati classificati come "User" e "Non-user" in base alla prescrizione di CSI nei 90 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale. In seguito, i due gruppi hanno differito sostanzialmente per quanto riguarda la prescrizione dei CSI; il 79,5% di quelli classificati a 90 giorni come User hanno proseguito la prescrizione per CSI tra i 90 e 365 giorni dopo la dimissione ospedaliera rispetto al 12,0% dei Non-user. Ogni mese, fra i 90 giorni ed il dodicesimo mese, circa il 40-45% degli User di CSI ha ricevuto ulteriormente CSI rispetto al 5-10% dei Non-user iniziali.

Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti che sono stati ricoverati per BPCO classificati in base alla prescrizione di CSI nei 90 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale*

Caratteristiche	Pazienti 35-64 anni			Pazienti ≥ 65 anni		
	No CSI (n = 596)	CSI (n = 369)	No CSI Valore di p	CSI (n = 2.393)	(n = 1.629)	Valore di p
Al ricovero indice						
Età, anni	54,5 ± 8,1	56,3 ± 6,9	< 0,001	77,7 ± 7,1	76,9 ± 6,8	< 0,001
Sesso maschile, %	46	46	0,77	55	54	0,52
Punteggio di comorbidità di Charlson	0,32 ± 0,84	0,29 ± 0,71	0,88	0,53 ± 0,94	0,46 ± 0,93	0,004
Uno o più farmaci erogati entro 90 giorni dalla dimissione ospedaliera, %						
β-agonisti inalatori	40	90	< 0,001	48	89	< 0,001
Ipratropio inalatorio	30	67	< 0,001	40	74	< 0,001
Corticosteroidi orali	28	56	< 0,001	28	49	< 0,001
Antibatterici orali	48	60	< 0,001	45	53	< 0,001
Teofillina orale	7	17	< 0,001	9	19	< 0,001
Farmaci erogati nell'anno precedente il ricovero						
CSI, %	20	59	< 0,001	24	71	< 0,001
β-agonisti inalatori, %	43	74	< 0,001	49	79	< 0,001
Ipratropio inalatorio, %	23	43	< 0,001	35	59	< 0,001
Corticosteroidi orali, %	23	38	< 0,001	23	38	< 0,001
Antibatterici orali, %	64	75	< 0,001	64	75	< 0,001
Teofillina orale, %	11	20	< 0,001	11	20	< 0,001
Visite ambulatoriali nell'anno precedente il ricovero	2,7 ± 4,2	5,0 ± 6,2	< 0,001	3,2 ± 5,0	4,8 ± 5,2	< 0,001

*Valori espressi come media ± deviazione standard, se non indicato esplicitamente in altro modo. CSI = corticosteroidi inalatori.

Fra i soggetti ≥ 65 anni che non sono stati trattati con CSI, 1.326 (55,4%) hanno ricevuto i broncodilatatori (cioè, β-agonisti, ipratropio bromuro o teofillina) entro i 90 giorni successivi alla dimissione ospedaliera. Sorprendentemente, i 1.067 oggetti restanti (26,5% del totale) non ha ricevuto i broncodilatatori, anche se potrebbero aver ricevuto o degli antibiotici od i corticosteroidi orali. Invece, soltanto il 7% dei pazienti che hanno ricevuto CSI nei primi 90 giorni dopo la dimissione ospedaliera non ha ricevuto anche i broncodilatatori. Questi pazienti e coloro che hanno ricevuto soltanto gli steroidi orali e/o gli antibiotici costituiscono dei gruppi troppo piccoli per qualsiasi analisi statistica significativa. Fra il quarto

ed il dodicesimo mese, circa il 60% del gruppo degli User di CSI, il 55% del gruppo del broncodilatatore ed il 10-15% del gruppo senza-trattamento ha avuto una prescrizione per un broncodilatatore. L'analisi di Cox è stata ripetuta per confrontare i seguenti tre gruppi di trattamento: CSI, broncodilatatori e nessun trattamento. Abbiamo assunto i broncodilatatori come il trattamento di riferimento perché questi sono attualmente suggeriti per tutti i pazienti con BPCO sintomatica. La terapia con CSI confrontata con il trattamento con broncodilatatore ha ridotto il rischio di morte del 23% (IC al 95%: 6-37%). La riduzione era significativa per le morti cardiovascolari (38%; IC al 95%: 11-57%) ma non per quelle dovute

Tabella 2—Rischio di morte nel periodo tra i 90 e 365 giorni successivi alla dimissione dall'ospedale*

Variabili	Pazienti tra 35-64 anni	Pazienti ≥ 65 anni
Farmaci usati entro 90 giorni dalla dimissione		
CSI	0,47 (0,23-0,98)	0,75 (0,61-0,91)
β-agonisti	1,18 (0,54-2,57)	1,19 (0,93-1,53)
Ipratropio	0,95 (0,46-2,00)	1,26 (1,01-1,57)
Teofillina	1,41 (0,60-3,34)	1,40 (1,10-1,79)
Antibatterici	0,88 (0,49-1,58)	0,94 (0,79-1,13)
Steroidi orali	1,20 (0,62-2,32)	1,07 (0,88-1,30)
Età	1,07 (1,02-1,12)	1,04 (1,03-1,05)
Sesso maschile	0,88 (0,49-1,59)	1,25 (1,04-1,50)
N° di visite nell'anno precedente il ricovero	1,02 (0,97-1,07)	1,03 (1,02-1,05)
Punteggio di comorbidità di Charlson	1,80 (1,56-2,07)	1,36 (1,29-1,44)

*I valori sono espressi come HR ponderato (IC al 95%).

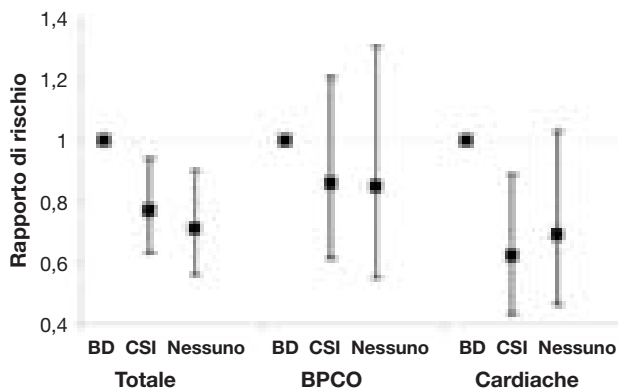


FIGURA 2. Rischio di morte (globale e causa-specifica) dopo 90 giorni nei pazienti con età > 65 anni che sono stati divisi dal trattamento entro i 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale. I rapporti di rischio con IC al 95% sono stati ponderati per considerare l'età, il sesso, il numero di visite mediche nell'anno precedente il ricovero ed il punteggio di comorbidità di Charlson. Il gruppo di riferimento erano i pazienti che sono stati trattati con i broncodilatatori (BD) ma non con i corticosteroidi inalatori (CSI).

alla BPCO (Figura 2). Le riduzioni di mortalità con CSI erano simili a quelle osservate nei pazienti che non avevano ricevuto né i broncodilatatori né gli steroidi inalatori. Presumibilmente, questo gruppo di pazienti aveva una forma meno grave di malattia; oltre al tasso di mortalità più basso ed al minor uso di farmaci, il numero di visite mediche per BPCO durante l'anno precedente il ricovero iniziale era basso (in media: 2,4 visite del medico; nei pazienti che in seguito hanno usato inalatori: 4,4 visite del medico).

Per accertare la relazione tra la durata dell'assunzione dei CSI e la mortalità, abbiamo effettuato le analisi "nested" caso-controllo esaminando una serie di intervalli temporali. I soggetti (n = 503) con età

> 65 anni che morirono tra i 90 ed i 365 giorni dalla dimissione dall'ospedale sono stati confrontati con soggetti di controllo abbinati per età e sesso che risultavano viventi alla data indice rispetto alla durata dell'esposizione a CSI prima della morte del paziente-caso. Coloro che morirono (dati non indicati) avevano avuto più comorbidità e visite del medico, e ricevuto più prescrizioni per altri farmaci respiratori oltre ai CSI rispetto ai soggetti di controllo.

Nel confronto delle finestre temporali reciprocamente escludentesi, tra 0 e 30 giorni, tra 30 e 60 giorni, tra 60 e 90 giorni, e da dopo i 90 giorni fino a prima della morte, l'assunzione di CSI nei 30 giorni prima della morte era significativamente associata con una riduzione della mortalità a prescindere dalla causa (Figura 3). Ancor più, l'assunzione di CSI entro i 30 giorni precedenti la morte era associata con una riduzione delle morti dovute sia a BPCO (OR aggiustato: 0,61; ICI al 95%: 0,41-0,91) sia a cause cardiovascolari (OR aggiustato: 0,54; IC al 95%: 0,34-0,86) [Figura 3]. Come mostra la Figura 3, la riduzione della mortalità si affievoliva con l'allungarsi dei periodi di assunzione dei CSI.

Per determinare se l'uso di lunga durata di CSI si associava ad una riduzione della mortalità, abbiamo ripetuto l'analisi caso-controllo includendo soltanto i pazienti (n = 322) ed i loro soggetti di controllo che erano sopravvissuti per 6 mesi dopo la dimissione dall'ospedale. Coloro che morirono fra 5 mesi ed 1 anno sono stati confrontati con coloro che erano sopravvissuti in merito all'uso di CSI e di altri farmaci nei 6 mesi che precedevano morte. Di nuovo, soltanto l'assunzione di CSI entro 30 giorni risultava associata con una mortalità ridotta per qualsiasi causa (OR aggiustato: 0,54; IC al 95%: 0,38-0,75).

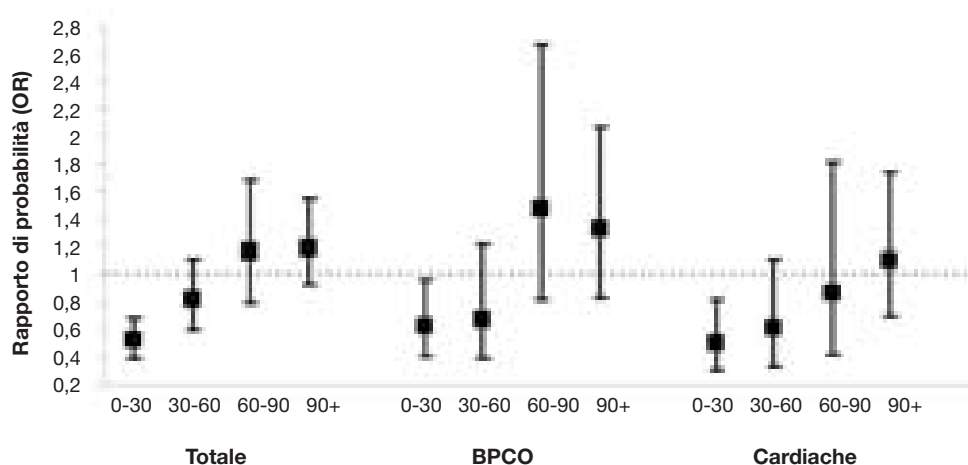


FIGURA 3. Rapporti di probabilità (OR) per la mortalità nei soggetti con età > 65 anni in relazione al momento dell'introduzione dell'uso dei CSI prima della morte. Gli OR con IC al 95% sono indicati per la mortalità globale, da BPCO e cardiovascolare. Sono stati ponderati per il numero di prescrizioni di β -agonisti, ipratropio, teofillina orale, antimicrobici e corticosteroidi orali che erano stati erogati a partire dalla dimissione dall'ospedale come pure per l'età, il sesso, il numero di visite mediche nell'anno precedente il ricovero ed il punteggio di comorbidità di Charlson.

DISCUSSIONE

I risultati principali del nostro studio sono stati i seguenti: (1) nei pazienti con BPCO ed età > di 65 anni, l'uso di CSI dopo la dimissione dall'ospedale era associato con una riduzione del 25% della mortalità globale, e tale riduzione non era influenzata dall'esclusione dei soggetti con una diagnosi precedente di asma od un uso precedente di CSI; (2) inoltre, una notevole riduzione della mortalità (circa del 50%) è stata osservata con l'uso di CSI in pazienti con età tra i 34 e i 65 anni; (3) la riduzione della mortalità sembra essere in gran parte ascrivibile alla diminuzione della mortalità cardiovascolare ed in misura minore alla mortalità per BPCO; (4) i pazienti che sono stati trattati con CSI hanno avuto una mortalità che era paragonabile a quella dei soggetti non trattati né con i broncodilatatori né con CSI, mentre era inferiore a quella dei soggetti trattati con i soli broncodilatatori senza CSI; e (5) l'effetto dei CSI era sensibilmente più evidente a breve termine, per la precisione con l'assunzione del farmaco entro i 30 giorni precedenti il decesso.

Il nostro studio presenta alcuni punti di forza. È stata esaminata una grande popolazione non selezionata di pazienti, compresi i soggetti con età < 65 anni, usando un database omnicomprendivo. Abbiamo tentato di valutare e considerare sia le comorbilità che la gravità della malattia esaminando l'uso di altri farmaci respiratori e le visite del medico. L'esclusione dei pazienti con una diagnosi precedente di asma o di coloro che avevano usato CSI già in precedenza non ha influito sui nostri risultati. Abbiamo evitato l'errore della mortalità precoce^{11,12} escludendo le morti verificatesi entro i primi 90 giorni dalla dimissione dall'ospedale. Inoltre, abbiamo potuto esaminare la mortalità rispetto al momento dell'assunzione dei CSI.

Nel nostro database non sono stati indicati i farmaci assunti durante il ricovero, dando adito a due errori potenziali. In primo luogo, i soggetti che venivano ricoverati nei primi 90 giorni del periodo di studio avevano meno probabilità di ricevere gli stessi farmaci, quali i CSI, prescritti ai pazienti non ricoverati e costituivano un gruppo con mortalità potenzialmente elevata. Noi abbiamo ripetuto la nostra analisi dopo aver escluso questi soggetti che erano stati nuovamente ricoverati durante i primi 90 giorni e, nei soggetti rimanenti, l'assunzione di CSI si associava con una mortalità ridotta (rischio relativo: 0,73; IC al 95%: 0,58-0,92), perciò questo problema non ha inficiato la nostra analisi della popolazione in studio. Un secondo errore potenziale è indotto dai soggetti deceduti negli ospedali che avevano ricevuto farmaci sconosciuti; si introduceva in tal modo un errore nel valutare l'influenza potenziale esercitata

dalle prescrizioni ai pazienti esterni nei confronti della mortalità. Noi abbiamo ripetuto il nostro studio caso-controllo considerando unicamente i soggetti che non erano ricoverati nel momento del decesso. Sono state riscontrate le stesse relazioni evidenziate nella Figura 3 (cioè, l'effetto dei CSI era più evidente nei 30 giorni precedenti la morte); perciò noi non pensiamo che questo errore abbia influenzato il nostro risultato in modo significativo.

Il nostro studio presenta quei limiti che sono comuni alla maggior parte delle analisi dei database. Ci siamo basati sulle domande dei rimborsi delle visite mediche per ricavare le diagnosi; in questi casi, queste possono essere inesatte, ma lo sono di meno una volta che le informazioni erano ottenute dalla dimissione dall'ospedale come da noi fatto. Abbiamo tentato di valutare la gravità della malattia e la presenza di comorbilità ma non possiamo essere sicuri che ciò sia riuscito. Abbiamo usato l'erogazione del farmaco come sostituto dell'uso del farmaco e dobbiamo riconoscere che ciò non è esattamente la stessa cosa, anche se è più probabile che lo sia subito dopo l'aver ricevuto il farmaco. Per di più, le discrepanze fra l'erogazione del farmaco e l'uso avrebbero reso più sfumati gli effetti temporali associati con il primo evento. Ci siamo basati sui certificati di morte per stabilire le cause dei decessi; queste potevano essere mal classificate ma non erano fuorvianti rispetto al gruppo di trattamento. I dati di mortalità omnicomprendiva erano robusti e le cause principali della morte (cioè, BPCO e malattia cardiovascolare) concordavano con i dati della letteratura.^{13,14}

La riduzione della mortalità omnicomprendiva che abbiamo riscontrato era di grandezza simile a quella riscontrata in altri studi di popolazione^{1,3,4,7} ed era presente nelle analisi tempo-dipendenti paragonabili a quelle che avevano fornito risultati negativi.^{5,6} Studi randomizzati riguardanti i CSI nei pazienti con BPCO non hanno evidenziato degli effetti significativi sulla mortalità, ma i dati riuniti di questi studi hanno indicato un beneficio sulla mortalità di entità simile alla nostra.¹⁵ Crediamo che sia probabile che i CSI riducano effettivamente la mortalità nei pazienti con BPCO, ma ulteriori risultati dagli studi randomizzati sarebbero utili nel dirimere la questione.

Benché la mortalità dovuta a BPCO in sé tenda ad essere ridotta dalla terapia con CSI, l'effetto era più debole di quello sulla mortalità cardiovascolare. L'effetto relativamente debole sulla mortalità dovuta a BPCO risultava compatibile con i risultati di vari studi, condotti attentamente,¹⁶⁻¹⁹ in cui la terapia con CSI non ha influenzato la velocità di declino della funzione polmonare nei pazienti con BPCO. Rispetto alla mortalità cardio-vascolare, i nostri risultati sono in accordo con studi^{20,21} che indicano

che la terapia con CSI è associata ad un rischio di infarto miocardico diminuito. Il meccanismo che determina la riduzione della mortalità cardiovascolare dovuta ai CSI non è chiaro. Le spiegazioni possibili includono: una diminuzione delle riacutizzazioni della BPCO,¹⁸ che causano ipossia ed instabilità che può predisporre agli incidenti cardiovascolari, una riduzione dell'infiammazione sistemica²² od una ridotta risposta immunitaria adattativa.^{23,24}

I pazienti con BPCO trattati con i broncodilatatori e senza CSI hanno evidenziato tassi di mortalità più alti di quelli che non ne avevano nessuno. Ciò è compatibile con un uso del broncodilatatore di tipo palliativo vista la gravità della malattia; cioè i soggetti che hanno ricevuto i broncodilatatori erano ammalati più gravemente di coloro che non li hanno ricevuti. Tuttavia, il fatto che i pazienti che hanno ricevuto i CSI ed in aggiunta hanno ricevuto i broncodilatatori abbiano mostrato tassi di mortalità simili ai pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento, potrebbe suggerire che i CSI hanno ridotto la mortalità annullando un effetto negativo dei broncodilatatori. Non ci sono prove che i broncodilatatori aumentino la mortalità omnicomprensiva nei pazienti con BPCO, ma ci sono parecchi studi^{14,25,26} che suggeriscono che i broncodilatatori possono aumentare il rischio di incidenti cardiovascolari. È così possibile, nei pazienti con BPCO, che la terapia con broncodilatatori sia associata con gli incidenti cardiovascolari e che i CSI impediscano o riducano questo effetto. Tali azioni sarebbero compatibili con l'evidenza che l'influenza dei CSI sulla mortalità sembra essere un effetto di breve durata che raggiunge la massima evidenza nei 30 giorni successivi il ricevimento del farmaco.

BIBLIOGRAFIA

- Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and risk of mortality and readmission in elder patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580-584
- Sin DD, Man SF. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur Respir J* 2003; 21:260-266
- Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, et al. Inhaled corticosteroids with/without long acting β_2 -agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD Patients. *Am J Respir Med* 2003; 2:67-74
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20:819-825
- Fan VS, Bryson CL, Curtis JR, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1488-1494
- Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:49-53
- Sin DD, Man SFP, Tu JV. Inhaled glucocorticoids in COPD: immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:126-127
- World Health Organization. World Health Organization's Centre for Drug Statistics Methodology: guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway: World Health Organization, 1995
- International Classification of Diseases, 9th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1978
- Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:613-619
- Suissa S. Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time. *Eur Respir J* 2004; 23:391-395
- Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:460-464
- Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:795-800
- Anthonis N, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 166:222-229
- Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:992-997
- Pauwels RA, Lo'fdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-1953
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819-1823
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al on behalf of the ISOLDE study investigators. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-1303
- The Lung Health Study Research Group. Effects of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-1909
- Suissa S, Assimes T, Brassard P, et al. Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 115:377-381
- Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005; 25:634-639
- Pinto-Plata V, Muellerova H, Toso J, et al. C-reactive protein (CRP) is elevated in patients with COPD but not in the smoker (S) and non-smoker (NS) controls. CRP levels are influenced by the use of MDI corticosteroids (CS) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(suppl):A839
- Hogg JC, Chu F, Utokarpach S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653
- Tan WC, Elliott M, Chu F, et al. Impact of systemic and inhaled corticosteroids on peripheral airways in severe COPD [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:49
- Sestini P, Renzoni E, Robinson S, et al. Short-acting β_2 -agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 3, 2005
- Corrao G, Zambon A, Faini S, et al. Short-acting inhaled β_2 -agonists increased the mortality from chronic obstructive pulmonary disease in observational designs. *J Clin Epidemiol* 2005; 58:92-97