

L'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con la broncopneumopatia cronica ostruttiva: aspetti epidemiologici ed economici

Pablo M. Katz⁽¹⁾, Valeria Pegoraro⁽¹⁾



ABSTRACT

Objective: this study aimed at assessing the level of compliance to GOLD guidelines regarding the use of ICS containing drugs for the treatment of patients with COPD in the GPs setting in Italy and at evaluating the economic consequences that the use of corticosteroids may have, specifically in mild and moderate COPD patients where it is inappropriate.

Methods: the retrospective GPs database study has analyzed patients with at least one diagnosis of COPD during the period January 2005 – December 2008 who had a report of VEMS and at least one prescription of a drug from ATC R03 class within two months from the date of spirometric exam, who were 40 years or older and that have been followed for at least 9 months. Patients were classified in four disease severity groups according to GOLD (2008). Compliance to GOLD guidelines regarding the use of corticosteroids was evaluated on the basis of the first treatment prescribed after spirometric exam. The analysis evaluated exacerbations as well, assuming their occurrence when one prescription of either antibiotic, oxygen or systemic corticosteroid was found. The cost of the first prescription of treatments containing ICS in mild and moderate patients was calculated. Then the “Hypothetic cost” was built for those patients in order to estimate the cost that would have been created in case the considered treatments had been ICS free. The difference between these two costs represents inappropriate cost that could have been avoided by using an ICS free treatment, more appropriate according to GOLD.

Results: a cohort of 2,103 Italian patients with the diagnosis of COPD, followed by 700 GPs all over Italy was analyzed. An ICS-containing treatment was prescribed to more than 50% of patients within each disease severity group. The percentage of patients who experienced an exacerbation within 6 months from the first prescription was not found to be different among patients prescribed with an ICS-free treatment and those treated with an ICS-containing treatment and was independent of the disease severity. In mild and moderate COPD patients respectively, 53% and 48% of the cost generated by the ICS containing prescriptions represent the inappropriate cost for the Health Care System. Moreover, patients are unnecessarily exposed to the risk of inadequate therapy.

Keywords: COPD, database, GOLD, appropriateness, cost
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(4): 139-148

INTRODUZIONE

L'attuale definizione di pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) suggerita dalla *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, progetto della *National Heart, Lung and Blood Institute/World Health Organization* afferma che la BPCO «è una malattia respiratoria cronica prevenibile e trattabile associata a significativi effetti e comorbidità extrapolmonari che possono contribuire alla sua gravità. Le alterazioni broncopolmonari sono costituite da un'ostruzione al flusso, persistente ed evolutiva, legata al rimodellamento delle vie aeree periferiche ed enfisema, dovuti a una abnorme risposta infiammatoria delle vie aeree e del parenchima

polmonare come conseguenza dell'inalazione di fumo di sigaretta o di altri inquinanti» [1].

La prevalenza della BPCO aumenta con l'età [2], ma una percentuale sorprendente di giovani adulti tra i 20 e i 44 anni (11,8%) presenta tosse ed espettorato senza ostruzione bronchiale e il 3,6% presenta sintomi con ostruzione bronchiale [3]. In Italia la BPCO, in aumento rispetto ai dati degli anni '80, è sottodiagnosticata rispetto alle diagnosi formulate attraverso questionari standardizzati negli studi epidemiologici [4]. La sua prevalenza nella popolazione generale è di circa il 5%, prevalenza che aumenta al 20% nella popolazione anziana (over 60) [5]. La BPCO è una delle principali cause di morbilità cronica e mortalità in tutto il mondo. L'Orga-

⁽¹⁾ BKL Consulting srl, Milano

Corresponding author

Pablo M. Katz
pablo.katz@cegedim.com

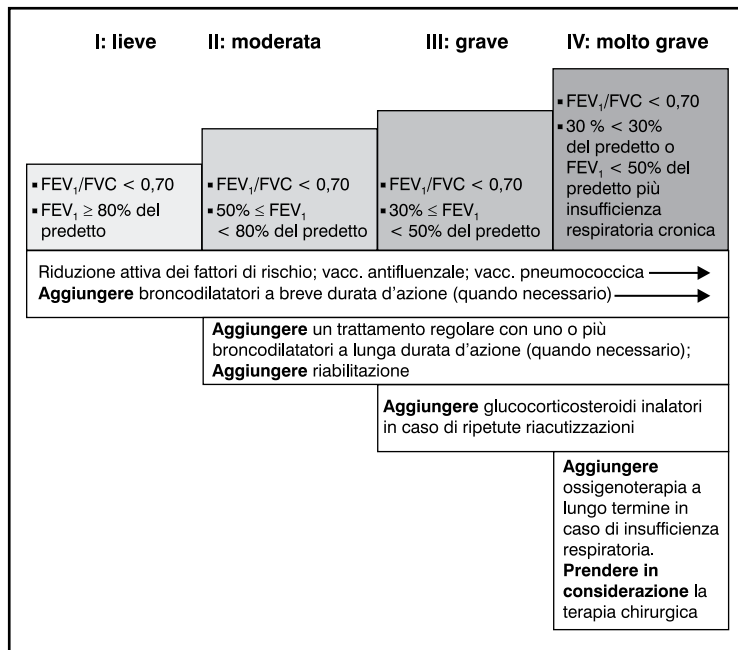


Figura 1
 Classificazione dei pazienti e della terapia farmacologica in base alle linee guida GOLD [1]

FEV_1 = volume espiratorio massimo nel primo secondo; FVC = capacità vitale forzata

nizzazione Mondiale della Sanità stima che sia stata responsabile di 3 milioni di morti in tutto il mondo nel 2000 [6] e la quinta causa principale di morte nel 2002 [7]. La BPCO è l'unica causa di morte di cui è aumentata la prevalenza nel corso degli ultimi 40 anni nei paesi sviluppati come gli Stati Uniti [8] e diverse stime confermano che la mortalità è destinata ad aumentare [9]. In Italia le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la terza causa di morte (dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie) e la BPCO è causa di circa il 50% delle morti per malattie dell'apparato respiratorio. La mortalità interessa le fasce di età più avanzate ed è 2-3 volte maggiore nei maschi rispetto alle femmine, ma è in aumento anche tra la popolazione femminile [10]. L'identificazione precoce della patologia è molto importante per effettuare una diagnosi prima che i pazienti arrivino a uno stadio avanzato della malattia, quando la gestione diventa molto difficile e la disabilità è notevole. A tal proposito è fondamentale l'uso della spirometria nella popolazione generale, soprattutto nei fumatori [11,12]. Inoltre, l'educazione dei soggetti fumatori, relativamente al fatto che tosse ed espettorato sono i sintomi principali di questa malattia, e alla necessità, in caso di questi sintomi, di rivolgersi al medico, potrebbe essere di grande utilità nella diagnosi di BPCO in una fase precoce [12].

I sintomi principali sono dispnea, produzione eccessiva di espettorato, tosse cronica e scarsa tolleranza all'esercizio [13]. I pazienti generalmente hanno periodi di malattia stabile, in cui il deterioramento della funzionalità polmo-

nare progredisce lentamente, inframmezzato da peggioramenti e riacutizzazioni periodiche che possono essere abbastanza gravi da comportare l'ospedalizzazione o la morte. La spirometria è accettata come metodica definitiva per la diagnosi e il FEV_1 (flusso espiratorio forzato nel primo secondo) è usato anche per definire la gravità della malattia. Sebbene la storia naturale della patologia sia variabile e non tutti gli individui seguano lo stesso corso, generalmente presenta un'evoluzione progressiva, in particolare se l'esposizione di un paziente ad agenti nocivi è continua. L'arresto di esposizione a questi agenti, anche se è già presente una significativa limitazione al flusso aereo, può provocare un certo miglioramento nella funzione polmonare e rallentare o addirittura bloccare la progressione della malattia. Tuttavia, una volta sviluppata, la BPCO non può essere guarita, e quindi deve essere trattata in modo cronico. Il trattamento farmacologico è in grado di ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita, ridurre le riacutizzazioni e possibilmente ridurre la mortalità [14].

Una serie di linee guida terapeutiche internazionali e nazionali sono state elaborate per la diagnosi e il trattamento di questa patologia (GOLD, ATS/ERS, *National Institute for Health and Clinical Excellence* e *American College of Physicians*); queste linee guida hanno come obiettivo la riduzione dei sintomi e delle riacutizzazioni conseguenti alla malattia e il miglioramento della tolleranza all'esercizio e della qualità della vita. Le versioni più recenti di queste linee guida suggeriscono una terapia add-on in corrispondenza all'aumento della gravità della malattia. Diversi farmaci sono attualmente disponibili e hanno dimostrato di ridurre sia la comparsa di riacutizzazioni che la progressione della BPCO. Una delle linee guida più utilizzate è quella redatta dal GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), che, per la gestione della BPCO stabile, raccomanda l'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione, al bisogno, per i pazienti in stadio lieve. Per i pazienti in stadio da moderato a molto grave (II-IV), si consiglia l'uso regolare di un broncodilatatore a lunga durata d'azione. Combinazioni di differenti classi di broncodilatatori, LABA (agenti β_2 agonisti) o LAMA (antagonisti muscarinici), possono essere utilizzati se i sintomi non sono ancora controllati. Per i pazienti in stadio grave (III-IV) e con riacutizzazioni ripetute, sono raccomandati i corticosteroidi per via inalatoria (ICS) (Figura 1).

Recenti studi e revisioni sistematiche hanno valutato gli effetti degli steroidi inalatori nella BPCO.

Si è osservato che l'uso degli ICS o di terapia combinata steroidi/broncodilatatori (FDC) non riduce la mortalità a un anno ed è associata a un rischio più elevato di polmonite nei pazienti affetti da BPCO stabile [15]. Una

recente metanalisi [16] mostra come negli studi in cui erano riportati i dati sulle polmoniti si sia evidenziata un'incidenza più elevata di questa patologia in relazione all'utilizzo di steroidi inalatori (777 su 5.405 vs 561 su 5.371; RR = 1,34; 1,03-1,75). Una revisione sistematica Cochrane [17], che ha considerato 14 studi per un totale di 13.139 pazienti, ha evidenziato che l'uso degli steroidi inalatori per 2-6 mesi, porta a un piccolo miglioramento del FEV₁, mentre un uso superiore ai 6 mesi non riduce il declino del FEV₁. Anche la revisione Cochrane non ha trovato alcun effetto di questi farmaci sulla mortalità (OR = 0,98; 0,83-1,16). Tuttavia il loro uso prolungato riduce la frequenza delle riacutizzazioni e migliora la qualità di vita confermando quindi l'uso appropriato di tali farmaci per i pazienti gravi con rischio di frequenti riacutizzazioni [15]. La BPCO rappresenta attualmente uno dei principali problemi di sanità pubblica. Sono stati condotti diversi studi al fine di valutare il peso della BPCO e i costi diretti (costi sanitari) e indiretti (costi dovuti alla perdita di produttività da parte del paziente e/o delle persone che lo assistono) associati alla patologia. La BPCO ha un alto impatto socio economico, il costo di malattia in Italia è stato riportato nel recente studio osservazionale multicentrico prospettico SIRIO (*Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes*) [18], volto a valutare il consumo di risorse sanitarie e dei costi nell'arco di un anno (2001-2002) in una popolazione di pazienti con BPCO. Più di 516 pazienti con BPCO sono stati valutati e lo stadio di gravità è stato definito secondo i criteri delle linee guida GOLD. Il numero totale di giorni di assenza dal lavoro è stato di 5.704 nel primo anno e di 5.212 nel follow up, con una media di circa 10,5 giorni l'anno per paziente. Inoltre, il costo totale medio è risultato pari a € 2.723,68 e proporzionale alla gravità della BPCO, variando da € 1.314 per la malattia di grado lieve a € 5.451 per la classe più grave (p < 0,01). I costi diretti rappresentano il 92% dei costi totali e le ospedalizzazioni sono la categoria di costi che assorbe più risorse (55,8%); anche nel periodo di follow up le ospedalizzazioni continuano a essere la voce con maggiore assorbimento di risorse (38,6%). Uno studio prospettico condotto nel 2002 e 2003 in Italia dal CESAV (Centro di Economia Sanitaria dell'Istituto Mario Negri) ha valutato i costi diretti (farmaci, esami diagnostici e ambulatoriali, ricoveri ordinari e in day hospital) sostenuti per i pazienti con BPCO classificati in base alle linee guida GOLD [19]. Il costo complessivo annuo per paziente variava da € 1.046,70 a € 5.033,30 rispettivamente per i pazienti in classe I e IV mentre il costo medio annuo per paziente era di € 3.040,20. I due terzi dei costi totali risultavano attribuiti alle ospedalizzazioni e al trattamento farmacologico.

Nonostante l'elevato onere economico della patologia causato da ricoveri ospedalieri o dalla progressione della malattia, gli studi su pazienti che hanno avuto una diagnosi di BPCO, enfisema o bronchite cronica, hanno mostrato che, in una percentuale di pazienti che arriva al 40%, non è stato prescritto un farmaco adeguato per tale patologia [20,21]. Nello studio di Cazzola e colleghi [22] il consumo di broncodilatatori ad azione prolungata era stato relativamente basso considerando che i broncodilatatori sono basilari nel trattamento della BPCO [1]. Gli Autori evidenziano come nel trattamento della BPCO stabile i broncodilatatori ad azione prolungata consentano, oltre al prolungamento della broncodilatazione, di agire anche sulla qualità della vita in termini di severità della dispnea, capacità di esercizio ed esacerbazioni. Obiettivo principale della presente analisi era valutare il rispetto delle linee guida GOLD nella gestione del trattamento dei pazienti con BPCO, come riportato da medici di medicina generale; l'obiettivo secondario era quello di analizzare i profili di pazienti e l'utilizzo di farmaci. Inoltre, è stata effettuata una valutazione delle conseguenze economiche associate all'eventuale mancato rispetto delle linee guida GOLD.

METODI

Si tratta di uno studio retrospettivo che analizza una coorte di circa 2.100 pazienti con diagnosi di BPCO seguiti in 700 studi di medicina generale in Italia. Lo studio ha fatto riferimento al database italiano dei medici di medicina generale LPD CSD (*Longitudinal Patient Database CEGEDIM Strategic Data*). I dati vengono rilevati direttamente durante le visite, mediante un software di gestione dei pazienti, da un campione rappresentativo di medici, monitorati in modo continuo e longitudinale. L'analisi è stata condotta su pazienti con almeno una diagnosi di BPCO tra gennaio 2005 e dicembre 2008 e con almeno un valore di FEV₁ riportato dal MMG nella cartella clinica computerizzata utilizzata durante lo stesso periodo. I pazienti inclusi nell'analisi avevano almeno una prescrizione in classe ATC R03 alla data dell'esame spirometrico o entro 2 mesi dalla data della spirometria, e un'età uguale o superiore a 40 anni. Le analisi sono state condotte sui pazienti con almeno 9 mesi di follow up, la coorte finale ha incluso 2.103 pazienti. La data di registrazione del FEV₁ è stata considerata come la data indice per ogni singolo paziente, la diagnosi di BPCO ha incluso: bronchite cronica (ICD9 491), enfisema (ICD9 492), bronchiectasia (ICD9 494) e ostruzione cronica delle vie aeree (ICD9 496).

I pazienti sono stati classificati secondo quanto definito dalle linee guida GOLD in quattro classi di gravità della malattia (lieve, moderata, grave e molto grave) utilizzando i valori di FEV₁. La compliance alle linee guida

Trattamento reale		Trattamento ipotetico	Costo unitario ipotetico* (€)
FDC	Formoterolo/ICS	Formoterolo (broncodilatatore mono)	19,305
	Salmeterolo/ICS	Salmeterolo (broncodilatatore mono)	32,868
	Salbutamolo/ICS	Salbutamolo (broncodilatatore mono)	4,646
FDC + LAMA	Formoterolo/ICS + LAMA	Formoterolo + LAMA	70,105°
	Salmeterolo/ICS + LAMA	Salmeterolo + LAMA	83,668°
	Salbutamolo/ICS + LAMA	Salbutamolo + LAMA	55,446°
Con ICS (combinazioni libere)	Broncodilatatore + ICS	Broncodilatatore mono	Il prezzo dipende dal broncodilatatore prescritto
	FDC + ICS	Broncodilatatore mono	Il prezzo dipende dal broncodilatatore che fa parte della FDC

Tabella I

Schema di sostituzione terapeutica utilizzato nell'analisi

* Rappresenta il costo di una prescrizione (del trattamento ipotetico) che contiene una confezione di ogni molecola prescritta. Il prezzo di ogni molecola è stato ponderato per la Market Share dei brand (salmeterolo, tiotropio) o dei generici (formoterolo, salbutamolo) sul mercato [23]

° LAMA (Tiotropio) prezzo € 50,80 [23]

FDC = Fixed Dose Combination; ICS = corticosteroide inalatorio; LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist

GOLD in termini di prescrizioni dei farmaci contenenti un corticosteroide è stata valutata esaminando il primo trattamento prescritto dopo la misurazione del FEV₁ (entro e non oltre i 6 mesi successivi). I trattamenti sono stati classificati come SABA (*Short Acting β_2 Agonist*), SAMA (*Short Acting Muscarinic Antagonist*), LABA (*Long Acting β_2 Agonist*), LAMA (*Long Acting Muscarinic Antagonist*), FDC (*Fixed Dose Combination*), FDC + LAMA, xantine, terapie combinate fisse o estemporanee comprendenti un corticosteroide inalatorio (ICS) o una combinazione senza inclusione di un ICS. La metodologia di studio prevedeva anche la valutazione delle riacutizzazioni nelle diverse classi di pazienti, intendendo per riacutizzazione una sola prescrizione di antibiotici, o ossigeno o corticosteroidi sistemici, entro 6 mesi dalla data indice, assumendo che una terapia a breve termine possa essere attribuibile al trattamento della condizione acuta provocata dall'esacerbazione. Se la prima prescrizione corrispondeva alla definizione di riacutizzazione, l'analisi ha preso in considerazione il secondo trattamento.

Al fine di valutare l'esistenza di una differenza tra prescrizioni con e senza corticosteroidi nelle diverse classi di gravità della malattia, i trattamenti farmacologici sono stati raggruppati in due classi:

- trattamenti A: non contenenti ICS (comprendenti SABA, SAMA, LABA, LAMA, xantine e altri trattamenti senza ICS);
- trattamenti B: contenenti ICS (FDC, FDC + LAMA e altri trattamenti con ICS).

L'analisi economica ha preso in considerazione la prima prescrizione registrata per ogni paziente incluso nello studio. Al fine di valutare l'utilizzo di ICS nei pazienti lievi e moderati

(dove la prescrizione di ICS, al di fuori di episodi di riacutizzazione, è inappropriata), i trattamenti del gruppo B sono stati ulteriormente raggruppati in:

- FDC: farmaci con agente broncodilatatore (principalmente LABA) e ICS;
- FDC + LAMA;
- con ICS: combinazioni libere di ICS e altri farmaci.

Ciascun paziente è stato definito user di una delle tre classi a seconda della prima prescrizione. Le tre classi sono mutuamente esclusive ed è stato quindi possibile analizzare i dati sia considerando come base di riferimento il totale degli user di una classe, sia utilizzando il totale dei pazienti. La prescrizione poteva contenere più di una confezione di un farmaco; per esempio, una prescrizione di FDC potrebbe contenere una o più confezioni di FDC. Allo scopo di ottenere una valorizzazione omogenea, il costo dei farmaci è stato monetizzato utilizzando i prezzi al pubblico del 2008 contenuti nel database e non considerando variazioni nel periodo di osservazione. Per ciascun paziente lieve e moderato è stato quindi calcolato il costo totale dei farmaci nelle tre classi sopra descritte, ottenendo così il costo definito come reale in quanto è quello corrispondente ai farmaci registrati nel database. Al fine di stimare l'impatto dell'uso inappropriato di corticosteroidi nei pazienti lievi e moderati, è stato calcolato un costo ipotetico. Obiettivo di questa analisi è stato fornire i costi della terapia farmacologica nel caso in cui i pazienti lievi e moderati non avessero assunto i farmaci contenenti un corticosteroide inalatorio, ma avessero assunto una terapia analoga senza ICS, come descritto nello schema di sostituzione. Per rispondere a questo obiettivo è stato

utilizzato lo schema di sostituzione terapeutica riportato in Tabella I.

È stato definito un costo differenza ottenuto considerando la differenza tra costo reale e costo ipotetico. Questo è infatti ottenuto come differenza fra il valore di quanto realmente contenuto nelle prescrizioni e il valore della terapia analoga più appropriata (non contenente un ICS) secondo le linee guida. Il costo differenza è stato calcolato per ogni user e successivamente è stato ottenuto il valore totale del costo differenza in ogni classe come segue:

$$\sum_{i=1}^n Cd_i = \sum_{i=1}^n (Cr_i - Ci_i)$$

dove:

n = numero di user;

Cd_i = costo differenza per ciascun user;

Cr_i = costo reale per ciascun user;

Ci_i = costo ipotetico per ciascun user.

I costi definiti come reale, ipotetico e differenza di ogni user, sono stati ottenuti considerando anche che alcune prescrizioni possono contenere più di una confezione di un farmaco;

di conseguenza, per ottenere il costo medio, come denominatore è stato usato il numero degli user e non il numero delle confezioni.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti

L'analisi ha preso in esame in totale 2.103 pazienti, di cui 676 (32,14%) in classe lieve, 1.022 (48,60%) in classe moderata, 350 (16,64%) in classe grave e 55 (2,62%) in classe molto grave. La percentuale di uomini è maggiore della percentuale di donne in ogni classe di gravità della malattia e, in particolare, all'aumentare della gravità, la percentuale degli uomini diventa maggiore (Tabella II). Probabilmente questa è una conseguenza del fatto che nei decenni passati, i fumatori sono stati soprattutto gli uomini e il fumo è il principale fattore di rischio per la BPCO. Agli stadi più severi di malattia corrisponde un'età media maggiore, anche se si osserva che non ci sono differenze in termini di età tra le classi grave e molto grave (Tabella II e III).

È stato osservato come l'uso di ICS, da solo o in combinazione fissa o libera, sia presente in tutti gli stadi della BPCO (Tabella IV), sebbene le linee guida GOLD raccomandino questo tipo

	Grado di severità della BPCO								Totale	
	Lieve		Moderato		Grave		Molto grave			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Classe di età (anni)										
40 ≤ età < 50	35	5,18	28	2,74	7	2,00	-	-	70	3,33
50 ≤ età < 60	94	13,91	121	11,84	25	7,14	5	9,09	245	11,65
60 ≤ età < 70	236	34,91	294	28,77	94	26,86	18	32,73	642	30,53
Età ≥ 70	311	46,01	579	56,65	224	64,00	32	58,18	1.146	54,49
Sesso										
Maschio	401	59,32	688	67,32	277	79,14	46	83,64	1.412	67,14
Femmina	275	40,68	334	32,68	73	20,86	9	16,36	691	32,86
Abitudine al fumo										
Ex fumatore	201	29,73	366	35,81	139	39,71	22	40,00	728	34,62
Fumatore < 10 sigarette	45	6,66	71	6,95	32	9,14	4	7,27	152	7,23
Fumatore ≥ 10 sigarette	97	14,35	169	16,54	44	12,57	6	10,91	316	15,03
Non fumatore	333	49,26	416	40,70	135	38,57	23	41,82	907	43,13

Tabella II
Caratteristiche dei pazienti per grado di severità della malattia

	Grado di severità della BPCO												Totale		
	Lieve			Moderato			Grave			Molto Grave					
	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	N
Età (anni)	67,87	10,06	676	69,90	9,48	1.022	71,47	8,38	350	71,47	8,67	55	69,55	9,56	2.103

Tabella III

Età media e deviazione standard (DS) dei pazienti per classe di severità della malattia

Trattamento	Grado di severità della BPCO								Totale	
	Lieve		Moderato		Grave		Molto Grave			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FDC	175	25,89	284	27,79	76	21,71	6	10,91	541	25,73
FDC + LAMA	30	4,44	87	8,51	51	14,57	9	16,36	177	8,42
Con ICS	176	26,04	205	20,06	70	20,00	14	25,45	465	22,11
Senza ICS	65	9,62	116	11,35	60	17,14	12	21,82	253	12,03
LABA	38	5,62	61	5,97	19	5,43	-	-	118	5,61
LAMA	89	13,17	157	15,36	40	11,43	9	16,36	295	14,03
SABA	26	3,85	24	2,35	5	1,43	3	5,45	58	2,76
SAMA	54	7,99	46	4,50	12	3,43	2	3,64	114	5,42
Xantine	23	3,40	42	4,11	17	4,86	-	-	82	3,90
Totale	676	100,00	1.022	100,00	350	100,00	55	100,00	2.103	100,00

Tabella IV

Prima prescrizione registrata dopo la data indice nelle diverse classi di severità della BPCO

FDC = Fixed Dose Combination; ICS = corticosteroide inalatorio; LABA = Long Acting β_2 Agonist; LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist; SABA = Short Acting β_2 Agonist; SAMA = Short Acting Muscarinic Antagonist

di trattamento nei pazienti gravi e molto gravi con esacerbazioni ripetute, e non nei pazienti lievi e moderati.

La percentuale di pazienti cui è stato prescritto un ICS varia tra il 52,7% in classe molto grave al 56,4% nelle classi lieve e moderata (Figura 2). Il modello di regressione logistica ha dimostrato che non ci sono differenze statisticamente significative nella prescrizione di corticosteroidi tra le varie classi ($p = 0,80$). In totale, sono state osservate 827 riacutizzazioni insorte dopo la data indice. Per comprendere se la prescrizione alla data indice fosse influenzata da una maggior frequenza di riacutizzazioni precedenti, cioè se ai pazienti con una maggior

frequenza di riacutizzazioni fosse stato prescritto un farmaco diverso rispetto a coloro che avevano un minor numero di riacutizzazioni, è stato effettuato anche il calcolo del numero di pazienti (suddiviso per gravità e per farmaco prescritto) con riacutizzazioni nei 6 mesi precedenti la data indice.

Non si sono evidenziate differenze in termini di riacutizzazioni tra i pazienti trattati e non trattati con corticosteroidi (incluse FDC) né nei sei mesi precedenti, né nei sei mesi successivi alla data indice. L'incremento nelle riacutizzazioni è stato simile nei due gruppi (con o senza ICS) passando dal 29,6% al 40% nei pazienti a cui è stato prescritto un farmaco contenente ICS e dal 27,6% al 38,5% nei pazienti a cui è stato prescritto un farmaco senza ICS.

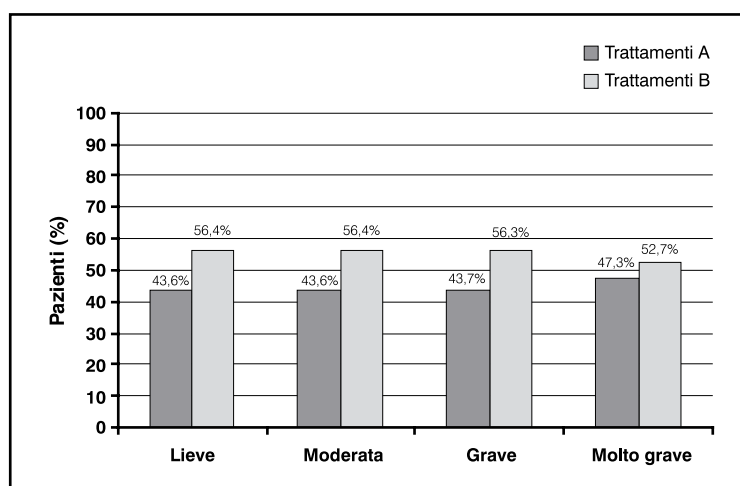


Figura 2

Proporzione dei pazienti con la prima prescrizione (dopo la data indice) di un trattamento senza o con corticosteroide inalatorio nei diversi stadi della malattia

Trattamenti A = SABA, SAMA, LABA, LAMA, xantine, senza ICS;
Trattamenti B = FDC, LAMA + FDC, con ICS

Analisi economica

In Tabella V è riportato il numero di user utilizzati per l'analisi. Per 381 pazienti sui 676 della classe lieve è stata registrata la prescrizione di un farmaco che contiene ICS con un costo totale per questa prima prescrizione di € 25.832,2. In media, per la prima prescrizione il costo reale per user è stato di € 67,8 mentre il costo per paziente (considerando quindi al denominatore tutti i pazienti della classe lieve) è stato di € 38,2 (Tabella VI).

Il calcolo del costo definito come differenza (che rappresenta la differenza tra il costo della prescrizione registrata e il costo che si sarebbe avuto nel caso in cui fosse stato prescritto un trattamento analogo senza ICS) ha fornito, relativamente alla classe lieve, un costo per user di € 35,7 e un costo per paziente di € 20,1. Il valore totale del costo differenza per tutti i pa-

zienti in classe lieve è stato di € 13.585,9 (Tabella VII).

Relativamente invece ai pazienti in classe moderata, per cui è risultata la prescrizione di un farmaco che contiene ICS (56,4%), l'analisi economica dimostra come il valore di questa prima prescrizione sia stato in totale di € 47.773,8, con un valore medio di € 82,9 per user e di € 46,7 per paziente (Tabella VI). Il costo definito come differenza è stato in media di € 40,2 per user e di € 22,6 per paziente, mentre il valore totale per tutti i pazienti in classe moderata è stato di € 23.147,8 (Tabella VII). In sintesi, il costo differenza rappresenta il 53% e il 48% del costo totale rispettivamente nei pazienti lievi e moderati. Questa percentuale rappresenta la quota del costo che sarebbe stata evitabile se fosse stata prescritta una terapia analoga senza ICS.

Al fine di fornire un valore di costo riferito a un periodo più lungo, è stato stimato il costo

Trattamento	Severità lieve	Severità moderata
FDC	175	284
FDC + LAMA	30	87
Con ICS	176	205
Totale	381	576

Tabella V

Numero di pazienti con prescrizione contenente corticosteroidi nelle classi lieve e moderata

FDC = Fixed Dose Combination; ICS = corticosteroide inalatorio; LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist

annuale delle prescrizioni con corticosteroidi (Tabella VIII) e dell'utilizzo di una terapia senza ICS. Le assunzioni alla base di questo calcolo sono state le seguenti:

- la prescrizione rilevata nel database e stata considerata della durata di un mese;

Classe di user	Costo reale (€)		Costo reale per paziente (€)		Costo reale per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve (n=676)	Severità moderata (n=1.022)	Severità lieve	Severità moderata
FDC	14.069,9	22.922,9	20,8	22,4	80,4	80,7
FDC + LAMA	4.744,5	12.980,5	7,0	12,7	158,2	149,2
Con ICS	7.017,8	11.870,4	10,4	11,6	39,9	57,9
Totale	25.832,2	47.773,8	38,2	46,7	67,8	82,9

Tabella VI

Costo reale dei trattamenti con ICS nei pazienti con BPCO lieve e moderata

FDC = Fixed Dose Combination; ICS = corticosteroide inalatorio; LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist

Classe di user	Costo differenza (€)		Costo differenza per paziente (€)		Costo differenza per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve (n=676)	Severità moderata (n=1.022)	Severità lieve	Severità moderata
FDC	7.697,1	12.913,2	11,4	12,6	44,0	45,5
FDC + LAMA	1.464,2	4.183,9	2,2	4,1	48,8	48,1
Con ICS	4.424,5	6.050,7	6,5	5,9	25,1	29,5
Totale	13.585,9	23.147,8	20,1	22,6	35,7	40,2

Tabella VII

Costo differenza dei trattamenti con ICS nei pazienti con BPCO lieve e moderata

Classe di user	Costo reale (€)		Costo reale per paziente (€)		Costo reale per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve (n=676)	Severità moderata (n=1.022)	Severità lieve	Severità moderata
FDC	168.838,8	275.075,2	249,8	269,2	964,8	968,6
FDC + LAMA	56.934,2	155.766,0	84,2	152,4	1.897,8	1.790,4
Con ICS	84.213,1	142.444,2	124,6	139,4	478,5	694,8
Totale	309.986,2	573.285,4	458,6	560,9	813,6	995,3

Tabella VIII

Stima del costo annuale delle prescrizioni con corticosteroidi

FDC = Fixed Dose Combination; ICS = corticosteroide inalatorio; LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist

Classe di user	Costo reale (€)		Costo reale per paziente (€)		Costo reale per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve (n=676)	Severità moderata (n=1.022)	Severità lieve	Severità moderata
FDC	92.365,1	154.957,9	136,6	151,6	527,8	545,6
FDC + LAMA	17.570,9	50.207,0	26,0	49,1	585,7	577,1
Con ICS	53.094,4	72.608,8	78,5	71,0	301,7	354,2
Totale	163.030,3	277.773,7	241,2	271,8	427,9	482,2

Tabella IX

Stima del costo annuale inappropriato delle prescrizioni con corticosteroidi

FDC = Fixed Dose Combination; ICS = corticosteroide inalatorio; LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist

- la terapia non viene modificata nel corso dell'anno;
- l'aderenza alla terapia è del 100%.

La stima della differenza tra il costo annuale delle prescrizioni con corticosteroidi e il costo medio annuale delle prescrizioni ipotizzate senza ICS è stata di € 427,9 e di € 482,2 per user con BPCO lieve e moderata rispettivamente (Tabella IX). La stima dei valori medi annuali per paziente è stata di € 241,2 e di € 271,8, rispettivamente per BPCO lieve e moderata (Tabella IX).

DISCUSSIONE

La BPCO è una malattia cronica con un significativo impatto sulla salute e sulla qualità della vita del paziente. La diagnosi precoce, la scelta della terapia appropriata e un corretto stile di vita (principalmente l'abolizione del fumo) costituiscono elementi fondamentali al fine di ottimizzare la gestione della malattia e ottenere benefici clinici.

Come altre patologie croniche, la BPCO assorbe elevate risorse sanitarie (ricoveri per eventi acuti, terapia, esami e visite) alle quali andrebbero poi aggiunte le risorse a carico della famiglia (spostamenti, assistenza retribuita, ausili) e l'impatto sull'attività lavorativa dei pazienti e di chi se ne prende cura.

L'ottimizzazione della gestione della malattia, finalizzata a migliorare il profilo clinico del paziente e l'efficienza economica, richiede un'analisi preventiva del corrente utilizzo delle risorse.

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di descrivere il tipo di farmaci prescritti in pazienti con BPCO nelle diverse classi di malattia e di stimarne il valore economico reale e in caso di una ipotetica differente prescrizione. In particolare, lo studio ha osservato il livello di aderenza alle linee guida GOLD per quanto riguarda le prescrizioni dei farmaci contenenti un corticosteroide inalatorio, e l'impatto economico dell'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti in classe lieve e moderata.

Oltre alle considerazioni legate all'appropriatezza prescrittiva, l'utilizzo di corticosteroi-

di comporta anche un costo aggiuntivo, senza apparentemente aggiungere alcun beneficio clinico nel prevenire le esacerbazioni. La probabilità infatti di sviluppare una esacerbazione non è risultata inferiore, in questo studio, nel gruppo di pazienti a cui erano state prescritte terapie contenenti ICS.

Questo costo potrebbe essere indagato attraverso due tipi di analisi: il valore monetario della terapia e il valore monetario delle conseguenze, come ad esempio il rischio di eventi avversi [24], dovute a tale terapia. Il presente studio ha preso in considerazione unicamente il valore monetario della terapia mentre non sono state analizzate le conseguenze economiche associate alle conseguenze dell'uso di corticosteroidi.

Lo studio qui descritto presenta diversi punti di forza; innanzitutto si tratta di dati reali provenienti da una banca dati nazionale di medici di medicina generale; inoltre, nella valutazione dei costi generati dalla prima prescrizione (dopo la data indice) di un farmaco contenente un ICS nei pazienti lievi e moderati, non è stato semplicemente eliminato il costo dell'intero trattamento, ma il costo era pulito mediante identificazione del trattamento analogo, più appropriato secondo le linee guida GOLD in quanto non conteneva un corticosteroide. In altre parole, l'analisi economica ha considerato come inappropriato solo quel costo definito come differenza, ossia il costo incrementale generato dai corticosteroidi rispetto alla prescrizione di una terapia senza corticosteroidi e quindi più appropriata.

Inoltre, al fine di rendere i risultati dell'analisi contestualizzabili in un più attuale panorama di prodotti disponibili sul mercato, i valori di costo utilizzati nel definire il costo della prescrizione alternativa appropriata, sono stati calcolati includendo anche i farmaci generici in commercio.

Sebbene l'analisi economica non sia relativa a un periodo di tempo, ma solo alla prima prescrizione, i risultati sono utilizzabili come riferimento se si considerano in termini percentuali e non in termini assoluti. Infatti il risultato principale dell'analisi è che il 53% e il 48% del costo totale del primo trattamento (dopo la data indi-

ce) di farmaci per la BPCO contenenti un corticosteroide inalatorio rispettivamente in pazienti lievi e moderati è inappropriato, assumendo che la rimozione dell'ICS non comporti differenze nell'utilizzo di farmaci concomitanti.

La stima del costo annuale dell'inappropriatezza dell'utilizzo di corticosteroidi nelle classi lieve e moderata ha fornito rispettivamente un costo medio per user di € 428 e € 482 e un costo medio per paziente di € 241 e € 272. Questo costo annuale rappresenta una stima indicativa di costo in quanto un user potrebbe aver avuto la prescrizione di una o più confezioni e quindi la durata di questo trattamento potrebbe essere sia inferiore che superiore a un mese in quanto dipende anche dalla posologia ricevuta. Inoltre, pur non essendo previsto per il trattamento della BPCO un approccio step-down come per la terapia antiasma, lo schema terapeutico prescritto

in prima battuta dopo la diagnosi deve essere personalizzato sulla base della risposta del paziente, dell'aggravarsi della patologia, della comparsa di effetti collaterali [14]. Pertanto il costo di terapia del primo mese potrebbe subire variazioni nel corso dell'anno di trattamento.

Si ritiene opportuno precisare che una comparazione completa tra diverse strategie terapeutiche dovrebbe essere condotta mediante un'analisi che contempra allo stesso tempo sia aspetti economici che clinici. Le informazioni derivanti da questo studio possono tuttavia supportare decisioni relative alla gestione della BPCO sia nel suo complesso che considerando i singoli stadi di progressione della malattia.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato supportato da Novartis Farma Spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32
3. De Marco R, Accordini S, Cerveri I et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120-5
4. Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97: 43-50
5. XXXVIII Congresso Nazionale AIPO - VI Congresso Nazionale UIP. Venezia Lido, 2005
6. Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases. *Eur Respir J* 2007; 29: 233-9
7. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: 442
8. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294: 1255-9
9. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42
10. Progetto LIBRA: linee guida italiane, BPCO, Rinite e Asma. Disponibili on line all'indirizzo <http://www.goldcopd.it/>
11. The COPD Guidelines Group of the standards of care committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: Suppl. 5, S1-S28
12. Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, Warburton CJ, Davies L. Effect of primary care spirometry on the diagnosis and management of COPD. *Eur Respir J* 2006; 58: 945-52
13. Zielinski J, Bednarek M, Górecka D, Viegli G, Hurd SS, Fukuchi Y et al. Increasing COPD awareness. *Eur Respir J* 2006; 27: 833-52
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2008.
15. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89

L'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con la broncopneumopatia cronica ostruttiva

16. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407-16
17. Yang IA, Fong K, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD002991
18. Dal Negro RW, Tornella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med* 2008; 102: 92-101
19. Koleva D, Motterlini N, Banfi P, Garattini L; Study Group BIC. Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: a prospective study. *Respir Med* 2007; 101: 2312-20
20. Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective. *Chest* 2000; 117 (2 Suppl): 29S-32S
21. Roche N, Lepage T, Bourcereau J, Terrioux P. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 903-8
22. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease in Italy. *Respir Med* 2009; 103: 582-8
23. Database IMS Health, 2008
24. Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Thorax* 2006, 61: 735