

PROGETTO GR-2013-02359264

TITOLO: The PRIORITY Study - PRedictIng long term Outcomes after Isolated coronary arTery bypass surgery

Riepilogo generale

La ripartizione delle risorse cliniche ed economiche è un problema emergente nella gestione della salute. Un aggiornamento utile dipende necessariamente dalla valutazione dei risultati a lungo termine delle procedure diagnostiche e terapeutiche, che possa consentire di evidenziare i limiti, migliorare la qualità delle cure, e ridurre i costi sanitari. Lo studio PRIORITY rappresenta il primo passo verso nell'aggiornamento della gestione della salute in un campo selezionato, la chirurgia per la malattia coronarica, che è una delle più diffuse malattie e richiede allocazione di risorse ad alto costo, sebbene le informazioni sui risultati a lungo termine sia limitata. Gli obiettivi di questo studio sono l'identificazione dei fattori di rischio pre-operatori per risultati a lungo termine e lo sviluppo di scores di rischio clinici e amministrativi che possano guidare i medici e il sistema sanitario nazionale al fine di ottenere migliori risultati clinici e ridurre i costi.

Stato dell'Arte

La malattia coronarica (CHD) è una delle principali patologie in tutto il mondo. E' previsto un aumento del 16% della sua prevalenza entro i prossimi 20 anni, con un impatto devastante in termini clinici e di allocazione delle risorse. Il bypass coronarico (CABG) è il trattamento più efficace per CHD. Più di 22000 CABG vengono eseguiti ogni anno in Italia. La rivascolarizzazione chirurgica fornisce i migliori risultati perioperatori, ma poche informazioni sono disponibili su mortalità e morbidità a lungo termine. Buona parte delle risorse economiche sono costantemente deviate nella sanità, soprattutto per il crescente costo legato alle malattie croniche, come la CHD. Proposte politiche e progetti dimostrativi stanno esplorando modi differenti per migliorare la cura e ridurre i costi. La valutazione del rischio di mortalità perioperatoria non è più ritenuta né adeguata né sufficiente come indice di qualità e si stanno valutando nuovi parametri qualitativi ed economici, come i tassi di mortalità/morbilità e ri-ospedalizzazione a lungo termine.

Ipotesi e significato:

Ipotesi: le variabili cliniche preoperatorie individuali possono predire i risultati a lungo termine nei pazienti trattati con CABG. I dati di letteratura riportano che i fattori di rischio di mortalità a 30 giorni dopo CABG isolato sono anche predittori di risultati a lungo termine. Il progetto italiano CABG (Bypass Mattone) ha raccolto dati sui 34,310 CABGs isolati permettendo di elaborare un modello di rischio a breve termine. Il presente studio ipotizza che i dati clinici preoperatori raccolti nello studio italiano CABG possano essere impiegati per costruire un nuovo modello di rischio in grado di prevedere i risultati fino a 10 anni. Tale modello sarà specifico per la popolazione italiana ed utilizzabile anche in specifici sottogruppi di pazienti/opzioni terapeutiche.

La letteratura dimostra che una precedente storia di IMA, ictus, diabete, insufficienza renale, ecc. può prevedere il rischio di re-ospedalizzazione fino a 2 anni dopo intervento di CABG.

Le Schede di Dimissione Ospedaliera (HDR) raccolte dal SSN forniscono informazioni sulle comorbidità che sono utili per tracciare la precedente storia clinica dei pazienti. La nostra ipotesi è che le informazioni provenienti da dati amministrativi, integrate da alcuni dati preoperatori, possano essere utilizzati per sviluppare una funzione di rischio per prevedere il rischio a medio e lungo termine di re-ospedalizzazione e costi connessi alla salute dei pazienti trattati con CABG isolato.

Scopi specifici:

- 1) creare un modello di stima di rischio per prevedere i risultati a medio e lungo termine dopo CABG isolato, basato sulle caratteristiche cliniche del paziente e sul tipo di intervento
- 2) costruire un modello di stima di rischio di re-ospedalizzazione a medio e lungo termine, utilizzando dati amministrativi opportunamente integrati con variabili cliniche selezionate
- 3) analizzare i costi relativi alla gestione a lungo termine dei pazienti trattati con CABG, considerando le caratteristiche preoperatorie e le opzioni di intervento chirurgico.

Disegno sperimentale Obiettivo 1: Studio di coorte multicentrico prospettico

La coorte IT-CABG comprende tutti i pazienti arruolati nel progetto italiano CABG (2002-04) e CABG-2 (2007-08), cioè pazienti sottoposti a CABG isolato (IT-CABG). Il database IT-CABG è la fonte dei dati clinici e demografici. Il database Nazionale HDR collegato con il dataset IT-CABG e con l'Anagrafe Tributaria (TR) sarà la fonte del follow-up (database HDR-TR). La nostra esperienza consolidata in metodologie di record-linkage tra dati clinici e amministrativi (Rosato, 2008; D'Errigo, 2011) permetterà di sviluppare e implementare le procedure corrette per collegare le banche dati IT-CABG e HDR-TR (Database PRIORITY). Il database verrà utilizzato per creare un modello di rischio per predire mortalità/MACCE fino a 10 anni di follow-up. L'algoritmo sarà specifico per la popolazione italiana. Un calcolatore di rischio on-line sarà successivamente sviluppato e messo a disposizione online in un sito web dedicato. Questo è il primo grande studio prospettico italiano finalizzato alla realizzazione di un record-linkage tra dati clinici e amministrativi. Rappresenta inoltre il primo tentativo di creare un modello di rischio per prevedere gli esiti a lungo termine dopo CABG.

Disegno sperimentale Obiettivo 2: Studio di coorte multicentrico retrospettivo

Il database HDR-TR sarà collegato con il dataset IT-CABG. La coorte includerà tutti HDR con ICD9-CM 36.1 (Intervento CABG), collegata con i record di IT-CABG (database PRIORITY). Il database HDR-TR sarà la fonte sia dei dati pre-operatori (precedente ricoveri, comorbidità e altri interventi) e sia delle informazioni di follow-up per ciascun paziente incluso nella coorte. Tali dati amministrativi saranno utilizzati per creare un modello di rischio di re-ospedalizzazioni entro 1, 2, e 3 anni dopo CABG. I dati clinici del database di IT-CABG saranno utilizzati per convalidare i risultati ottenuti dai dati amministrativi e come una sorgente di variabili cliniche supplementari per migliorare il modello predittivo. Un calcolatore di rischio on-line sarà successivamente sviluppato e messo a disposizione online in un sito web dedicato.

Questo studio sarà il primo tentativo di valutare i risultati post-intervento, in termini di recidiva di re-ospedalizzazione. Il modello fornirà al SSN uno strumento per

l'identificazione dei pazienti che necessiteranno di risorse cliniche ed economiche addizionali nei primi 3 anni dopo l'intervento.

Disegno sperimentale Obiettivo 3:

Fornire una stima del costo/paziente legato alle re-ospedalizzazioni ost-intervento. Il database HDR-TR verrà utilizzato come fonte di dati sulle re-ospedalizzazioni per ogni paziente incluso nello studio PRIORITY.

Il costo di ogni riammissione ospedaliera sarà calcolato utilizzando i codici DRG regionali (euro) utilizzati per quantificare il rimborso agli ospedali da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). I costi saranno aggiornati al 2014 utilizzando il Consumer Price Index. Le caratteristiche demografiche e cliniche riportate nel database PRIORITY (IT-CABG + HDR-TR) saranno utilizzate per stimare il costo cumulativo per tutti i pazienti entro 1, 2, e 3 anni di follow-up. Questo studio rappresenterà il primo tentativo di valutare i risultati post-intervento, in termini di costi relativi alle re-ospedalizzazioni. Ciò fornirà al SSN un valido strumento per identificare sottogruppi di pazienti che necessiteranno di risorse aggiuntive fino a 3 anni di follow-up dopo CABG, consentendo in tal modo un adeguato stanziamento di fondi e una corretta organizzazione dei servizi sanitari.

Dati preliminari

Gli studi CABG e CABG-2 hanno consentito di raccogliere dati clinici relativi alla popolazione adulta sottoposta ad un intervento isolato CABG in centri di chirurgia cardiaca italiani (N = 41.746). Il *linkage* tra un sottoinsieme di questi dati e di tutti i database HDR regionali era di circa 95%. Il progetto CABG (bypass Mattone) ha permesso di sviluppare un algoritmo per predire la mortalità a 30 giorni, con una performance migliore nella popolazione italiana, se confrontata con altri modelli internazionali. I nostri dati mostrano un tasso di mortalità di 4,8% e 8,9% a 1 e 3 anni, molto diversa dal tasso di 6,2% e 11,2% agli stessi intervalli di tempo della popolazione degli Stati Uniti. In uno studio precedente, abbiamo riscontrato che le informazioni estrapolate dal database HDR Nazionale permettono di ricostruire in maniera precisa la storia clinica dei pazienti. I nostri dati mostrano che circa il 31% dei pazienti sono ricoverati almeno una volta entro il primo anno, la media totale della degenza è di 13.4 giorni e circa il 20% dei pazienti ha una degenza ≥ 20 giorni. Un'ulteriore analisi preliminare ha dimostrato che l'uso della circolazione extracorporea riduce significativamente a lungo termine l'incidenza di re-ospedalizzazione per angioplastica coronarica percutanea, con la conseguente riduzione dei costi correlati a ospedalizzazione e terapia aggiuntiva.

Metodologie e analisi statistiche:

FONTE DEI DATI: Il database IT-CABG (n = 41.746) è la sorgente dei dati clinici e demografici dei pazienti. Il collegamento interno nel database HDR collega tutti i dati relativi a diversi ricoveri per lo stesso paziente e permette di ricostruire la storia clinica di ciascun individuo, in termini di malattie, ricoveri e interventi.

Il sistema d'informazione TR raccoglie sistematicamente dati personali rilevanti ai fini fiscali. Informazioni sullo stato di vita dei residenti in Italia vengono aggiornati su base regolare. Il database HDR, ulteriormente collegato con il sistema TR, sarà utilizzato come fonte di dati per informazioni sulle ammissioni pre-operatorie e sul follow-up (database HDR-TR). Il database IT-CABG sarà collegato con il database HDR-TR (database PRIORITY). Diversi passaggi consecutivi saranno effettuati, considerando diverse combinazioni di linkage-keys, per fornire il numero massimo di record collegati.

ENDPOINT: mortalità e MACCE entro 1-3-5-10 anni dall'intervento; re-ospedalizzazioni totali e per eventi cardiaci entro 1-2-3 anni.

ANALISI STATISTICHE: il rischio individuale di eventi avversi (morte, MACCE, riammissioni) sarà stimato utilizzando l'analisi multivariata di Cox (modello CoxPH) insieme con l'analisi parametrica *time-to-event* (principalmente modelli *accelerated failure time*), implementata con i modelli a rischi competitivi (Barili, 2012).

I fattori associati con le re-ospedalizzazioni saranno valutati utilizzando una generalizzazione del modello CoxPH per eventi ricorrenti. Per la validazione dei modelli, la coorte sarà divisa casualmente in due campioni, uno per la creazione dell'algoritmo e uno per la validazione dello stesso. La performance dei modelli verrà valutata con analisi della calibrazione e della discriminazione. Un approccio multilivello sarà impiegato per valutare l'assegnazione 'non casuale' di pazienti in diversi ospedali; questo approccio è stato utilizzato con successo nelle analisi preliminari del database ITCABG.

Le variabili amministrative del database HDR-TR saranno utilizzate per sviluppare modelli per prevedere il rischio di re-ospedalizzazioni. Le variabili cliniche del dataset IT-CABG saranno usate come le uniche variabili esplicative nei modelli di previsione per mortalità e MACCE. Saranno inoltre utilizzate per convalidare i risultati derivati dalle analisi sui dati amministrativi e per migliorare la stima di rischio di re-ospedalizzazione. La stima dei costi di ri-ospedalizzazione sarà effettuata tenendo conto dei potenziali dati censurati al follow-up.

Il costo medio a 1-2-3 anni di follow-up sarà stimato utilizzando IPW proposto da Bang e Tsiatis (2000). I dati al follow-up verranno analizzati con i modelli *time-to-event*. Il metodo proposto da Lin (2000), che permette di analizzare le spese mediche con dati censurati, sarà adottato nell'analisi dei costi per evitare distorsioni legate a dati di follow-up incompleti. I fattori di rischio correlati con i costi saranno valutati utilizzando i modelli lineari generali (GLMS).

Risultati attesi:

Il principale risultato atteso è l'identificazione dei fattori di rischio che influenzano gli eventi clinici e le re-ospedalizzazione, sia a breve sia a lungo termine. Ciò consentirà lo sviluppo di modelli predittivi complementari (clinici e amministrativi) in grado di predire gli esiti dei pazienti dopo CABG isolato ed i costi relativi. Il risultato intermedio primario atteso è un adeguato collegamento tra il database di IT-CABG e il database HDR-TR, al fine di garantire risultati affidabili. Il linkage atteso dovrebbe essere almeno del 95%, sulla base di alcune analisi preliminari. Il risultato intermedio secondario è la correlazione tra fattori clinici preoperatori e i risultati a breve e lungo termine. Un ulteriore e innovativo risultato atteso sarà la creazione di modelli di previsione di rischio per dati clinici (morte e MACCE), re-ospedalizzazioni e costi.

Analisi dei rischi, possibili problemi e soluzioni:

Il *linkage* atteso dovrebbe essere almeno del 95% per ottenere risultati non gravati da *bias*. Se tale percentuale non fosse raggiunta, si utilizzerà una strategia semi-deterministica con un progressivo ampliamento dei criteri di *matching*. Un'analisi di sensitività dei pazienti linked vs i non-linked verrà eseguita per escludere qualsiasi errore legato al matching.

I modelli di rischio di mortalità e MACCE saranno basati sui dati clinici. Comunque, per migliorare la capacità predittiva della funzione rischio, integreremo il modello anche con l'aggiunta di informazioni sulle malattie croniche prelevate dal database amministrativo HDR-TR.

Tali variabili saranno utilizzate anche per sviluppare le funzioni di rischio per re-ospedalizzazioni ed i costi, anche in questo caso inserendo nel modello in una seconda fase anche le variabili cliniche che possono eventualmente migliorare discriminazione e calibrazione del modello. Inoltre, se il ruolo di variabili specifiche come modificatori di effetto sarà confermato, gli algoritmi di rischio saranno sviluppati stratificando per effetto modificatore.

Le stime dei costi analisi basate sui metodi tradizionali (ad esempio, semplici medie aritmetiche dei costi) hanno un bias intrinseco, in caso di follow-up incompleti. Il costo medio a 1-2-3 anni di follow-up sarà stimato utilizzando IPW proposto da Bang e Tsiatis (2000) per superare il rischio di bias legato ai follow-up incompleti. I dati al follow-up verranno analizzati con i modelli time-to-event. Il metodo proposto da Lin (2000), che permette di analizzare le spese mediche con dati censurati, sarà adottato nell'analisi dei costi per evitare distorsioni legate a dati di follow-up incompleti. I fattori di rischio correlati con i costi saranno valutati utilizzando i modelli lineari generali (GLMS).

Significato e innovazione

Questo studio fornirà due nuovi modelli di rischio (clinico e amministrativo) per prevedere i risultati a medio/lungo termine dopo CABG isolato. IL calcolatore di rischio on-line consentirà ai medici e al Sistema Sanitario Nazionale di calcolare il rischio per i singoli pazienti ed adottare misure per migliorare i risultati. I medici saranno in grado di identificare i soggetti con decorso post-operatorio potenzialmente complicato, potendo così agire per migliorare il profilo di rischio prima dell'intervento chirurgico. Avranno anche un nuovo strumento per valutare le potenziali controindicazioni alla chirurgia. Il Sistema Sanitario Nazionale potrà utilizzare questi strumenti per allocare risorse, in quanto tali modelli permetteranno di calcolare il rischio di re-ospedalizzazione al follow-up ed i relativi costi per ogni paziente, identificando così sottogruppi con necessità di cure aggiuntive post-intervento.

Inoltre, questi strumenti creeranno una base per un programma di valutazione della qualità, in quanto consentiranno l'identificazione dei pazienti con un decorso previsto senza eventi, che poi invece svilupperanno complicanze e richiederanno re-ospedalizzazioni.

Descrizione del team di ricerca

Un cardiocirurgo (PI) con esperienza nella creazione di modelli di rischio e nel coordinamento garantirà la realizzazione di tutti gli obiettivi attesi dallo studio. Due cardiocirurghi con esperienza clinica/metodologica garantirà l'interpretazione clinica appropriata dei risultati e contribuirà alla diffusione dei risultati. Un epidemiologo con esperienza nella ricerca della letteratura scientifica, gestione dei dati e redazione di articoli scientifici garantirà l'applicazione delle metodologie appropriate e l'interpretazione critica dei risultati. Un esperto in statistica valutativa e quattro statistici esperti in procedure di record linkage e analisi dei dati garantiranno il raggiungimento di tutti i risultati attesi. Due epidemiologi esperti supervisioneranno tutte le fasi dello studio. Un tecnico qualificato si occuperà di attività tecniche.

Bibliografia

ANDERSEN P- Cox's regression model for counting processes: a large sample study. Ann Stat 1982;10(4):1100

BANG H- Estimating medical costs with censored data. Biometrika 2000; 87:329-43.

BARILI F - An original model to predict Intensive Care Unit length-of stay after cardiac surgery in a competing risk framework. Int J Cardiol 2012;EPub

D'ERRIGO P - Use of hierarchical models to evaluate performance of cardiac surgery centres in the Italian CABG outcome study. BMC Med Res Methodol 2007;7:29
D'ERRIGO P - Comparison between an empirically derived model and the EuroSCORE system... Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:325
HERLITZ J - Predictors of hospital readmission two years after CABG. Heart 1997;77:437
LIN D - Linear regression analysis of censored medical costs. Biostatistics 2000;1:35
MACKENZIE TA - Prediction of survival after coronary revascularization: modeling short-term, mid-term, and long-term survival. Ann Thorac Surg 2009;87:463
MCGILCHRIST CA - Regression with frailty in survival analysis. Biometrics 1991;47:461
ROSATO S - Confronto tra l'uso di sistemi informativi correnti e database clinici nella valutazione delle prestazioni cardiocirurgiche. Giorn Ital Cardiol 2008;9:569
SECCARECCIA F - The 'Italian CABG Outcome Study'. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:56
SECCARECCIA F - Lo studio Mattone Outcome BYPASS... Giorn Ital Cardiol 2011;12:439-49
WU C - Risk Score for Predicting Long-Term Mortality After CABG. Circulation 2012;125:2423

Timeline

0-18 mesi: Revisione della letteratura scientifica. Preparazione dei protocolli operative. Acquisizione del database HDR-TR. Procedure di record-linkage. Analisi di qualità del database PRIORITY. Sviluppo del sito-web. Due meeting del gruppo di ricerca.

19-30 mesi: Analisi statistiche. Discussione critica dei risultati e report. Aggiornamento del sito web. Sviluppo e test dei calcolatori di rischio on-line.

31-36 mesi: Presentazione del calcolatore di rischio agli operatori del Sistema Sanitario Nazionale. Disseminazione dei risultati del progetto con un meeting conclusivo. Scrittura di un report finale per una pubblicazione scientifica.

Milestones 18 mesi

1. protocolli operativi disponibili
2. Database PRIORITY pronto per le analisi

Milestones 36 mesi

1. calcolatore di rischio on-line disponibile
2. report finale disponibile

Strumenti e risorse disponibili

Centro coordinatore (U1): 3 PC, 2 stampanti, un fax e materiale di consumo. Il software SAS sarà usato per le analisi.

Istituto Superiore di Sanità (U2): 4 PC, 2 stampanti, un fax e materiale di consumo. Il software SAS e STATA saranno usati per le analisi. Una porzione del server istituzionale sarà utilizzato per la raccolta del database.

Ao Città della Salute e della Scienza, Torino (U3). 2 PC, 1 stampanti, un fax e materiale di consumo. Il software SAS sarà usato per le analisi. Una porzione del server istituzionale verrà utilizzato per la raccolta del database.

Inoltre, un PC, una stampante e 1 fax saranno messi a disposizione dal Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio. Uno statistico sarà coinvolto nel linkage dei databases. Una porzione del server istituzionale sarà utilizzato per la raccolta del database. Il software SAS sarà usato per le analisi.

Rilevanza e impatto per il Sistema Sanitario Nazionale

Il nuovo modello di rischio per stimare i risultati a lungo termine dopo CABG isolato può diventare un valido strumento per supportare i clinici nella scelta delle appropriate strategie per la terapia della malattia coronarica.

Il modello di rischio per predire le re-ospedalizzazioni dopo CABG isolato potrà essere utilizzato dalla governance regionale e nazionale per identificare sottogruppi di pazienti a maggior rischio di re-ospedalizzazione, pianificare le priorità in termini di prevenzione e ottimizzare l'allocazione delle risorse. Inoltre, fornirà alla componente politica un quadro completo delle caratteristiche dei pazienti ospedalizzati e dei fattori di rischio che aumentano il tasso di re-ospedalizzazione.

Il modello di rischio basato sui dati amministrativi fornirà al Sistema Sanitario Nazionale uno strumento per identificare i sottogruppi specifici di pazienti che richiederanno cure e risorse aggiuntive.